

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1911

THÈSE

405

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ÉTUDE SUR LES HÉMOKONIES

OU GRANULATIONS LIBRES DU SANG

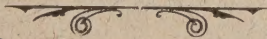
OBSERVÉES A L'ULTRA-MICROSCOPE

PAR

FRANÇOIS COTTIN

Né à Paris, le 28 Janvier 1869

Président : M. ROGER, professeur



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et rue Monsieur-le-Prince, 12

1911

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1911

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ÉTUDE SUR LES HÉMOKONIES

OU GRANULATIONS LIBRES DU SANG

OBSERVÉES A L'ULTRA-MICROSCOPE

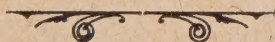
PAR

FRANÇOIS COTTIN

Né à Paris, le 28 Janvier 1869



Président : M. ROGER, professeur



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et rue Monsieur-le-Prince, 12

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. D. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie.....	NICOLAS
Physiologie.....	CH. RICHTER
Physique médicale.....	GARIEL
Chimie organique et chimie générale.....	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générale.....	ACHARD
Pathologie médicale.....	WIDAL
Pathologie chirurgicale.....	DEJERINE
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE
Histologie.....	PIERRE MARIE
Opérations et appareils.....	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.....	HARTMANN
Thérapeutique.....	POUCHET
Hygiène.....	GILBERT
Médecine légale.....	CHANTÉMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.....	CHAUFFARD
	ROGER
	HAYEM
Clinique médicale.....	DIEULAFOY
	DEBOVE
	LANDOUZY
	HUTINEL
Maladies des enfants.....	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	GILBERT BALLE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.....	RAYMOND
	PIERRE DELBET
Clinique chirurgicale.....	QUENU
	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN
	BAR
Clinique d'accouchement.....	PINARD
	RIBEMONT DES
	SAIGNES
Clinique gynécologique.....	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.....	A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZAR	DEMLIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGREY	POTOCKI
BEZANÇON FERN.	DUVAL PIERRE	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LCEPER	RENON
BROCA ANDRÉ	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET ANDRÉ	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE MARCEL	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

405

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE A LA
FACULTÉ DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HALLION

PROFESSEUR REMPLAÇANT AU COLLÈGE DE FRANCE

CHEF DE LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE
AU COLLÈGE DE FRANCE

*Qui a bien voulu appeler notre attention
sur la question que nous traitons et s'y
intéresser. Nous l'en remercions res-
pectueusement.*

mé aussi complet que possible, par ordre historique, des divers travaux faits jusqu'ici sur ce sujet : nous y insisterons assez longuement parce que certains articles constituent en eux-mêmes une véritable revue bibliographique de la question et parce que nous croyons qu'une mise au point générale pourra faciliter la tâche de ceux qui voudraient ultérieurement effectuer des recherches dans cet ordre d'idées.

Dans un second chapitre nous donnerons un aperçu du principe de l'ultra-microscopie et de la technique que nous avons suivie.

Dans un troisième chapitre nous exposerons les diverses recherches que nous avons faites.

Nous terminerons par les conclusions que l'on peut, à notre avis, tirer de l'état actuel de la question.

CHAPITRE PREMIER

Historique

La constatation de la présence de granulations dans le sang paraît remonter assez loin :

MILNE-EDWARDS. — Le naturaliste français Milne-Edwards en effet, admettait, antérieurement à 1869, qu'il existe dans le sang des granulations très fines qui représentent la fibrine ; hors des vaisseaux, ces particules se souderaient pour constituer le réseau fibreux.

J.-B. DUMAS. — De même le chimiste français J.-B. Dumas pensait que la fibrine se trouve dans le sang à l'état de division extrême tant que le liquide est en mouvement, mais que si ce dernier est au repos, les particules se réunissent en un réseau fibreux et membraneux ; plus tard il admit que la fibrine se trouvait plutôt à l'état de quasi-dissolution dans le sang.

BÉCHAMP. — Il est intéressant aussi de résumer les

travaux du chimiste A. Béchamp, commencés en 1869, sur lesquels des communications diverses ont été publiées dès cette époque et qui sont exposées dans son livre : « Le Sang et son Troisième Élément anatomique » (1899).

Nous n'avons pas à discuter ici la théorie microzymienne de l'auteur, nous nous contentons de l'exposer purement et simplement, parce qu'il nous a semblé que ce qu'il appelle troisième élément du sang ou granulations moléculaires microzymiennes avait de nombreuses analogies avec les hémokonies ; nous dirons également un mot du rôle physiologique qui est attribué dans cet ouvrage à ce troisième élément.

Béchamp expose que le sang contient, outre les globules rouges et blancs, un troisième élément anatomique nettement déterminé qu'il appelle granulations moléculaires microzymiennes et un quatrième terme liquide ou substance interglobulaire et intergranulaire. Les trois éléments figurés renferment tous des microzymas (1).

Les granulations moléculaires microzymiennes ont un microzyma pour noyau et pour enveloppe une substance albuminoïde spéciale, insoluble dans le milieu sanguin.

On les observe en grand nombre autour des globu-

(1) L'auteur appelle « microzyma » un être vivant d'une catégorie à part, morphologiquement déterminé, physiologiquement impérissable, qui est au commencement et à la fin de toute organisation vivante ; il existe partout et il aurait été retrouvé sous forme sphérique, brillant et animé de mouvements browniens, dans la craie géologique où il représente les microzymas d'organismes disparus.

les dans le sang frais d'animaux très jeunes, notamment chez les jeunes chats de 3 à 40 jours. Au microscope, elles apparaissent sous forme sphérique, ayant un demi μ de diamètre environ et animées de mouvements browniens.

Béchamp ayant recherché ce que les auteurs disent de ces corpuscules, expose que Frey (Traité d'Histologie, 1877) aurait aussi observé dans le sang de l'homme, à côté des globules, des agglomérations de petites granulations pâles de 1 à 2 μ de diamètre, se présentant tantôt avec les mouvements actifs du protoplasme, tantôt avec un mouvement moléculaire. D'autres auraient signalé ces granulations dans différents tissus animaux, sans pouvoir dire si elles étaient organisées et quel était leur rôle. Certains histologistes les considéraient comme de petites masses de matière quelconque, ni organisées, ni vivantes; ils en ont décrit de blanches, de grises, de minérales, de grasses, d'albuminoïdes, ont remarqué leur mouvement brownien et les ont rattachées à des débris de tissus, à des cellules détruites, à de la matière amorphe.

Si d'ailleurs elles ont pu échapper à beaucoup de chercheurs, c'est que leur atmosphère muqueuse gonflée a le même pouvoir réfringent que le liquide ambiant : en fait, elles ne deviennent visibles que quand la matière albuminoïde de l'enveloppe, hors des vaisseaux, subit une modification allotropique qui lui fait acquérir les propriétés qu'elle possède dans la fibrine.

Pour Béchamp, le sang contient réellement la fibri-

ne à l'état de granulations moléculaires microzymiennes et ce sont les microzymas qui sont la cause première de la coagulation, la fibrine n'en étant que la cause prochaine : cette dernière est une substance du même ordre que les tissus organiques, une fausse membrane à microzymas.

L'altération chimique et anatomique du sang est uniquement l'œuvre des microzymas agissant ici physiologiquement comme ferments ; dans d'autres circonstances, ils pourraient devenir vibroniens.

Ajoutons en terminant que l'auteur considère que c'est le coefficient individuel relatif aux différences fonctionnelles des microzymas des individus qui explique l'immunité des uns et la réceptivité des autres.

RANVIER. — Les Professeurs Ranvier et Hayem se sont aussi occupés, parmi les premiers, des granulations du sang.

Ranvier (Traité d'histologie, 1875 et 1889) décrit dans le sang de l'homme deux sortes de granulations libres :

1° Des granulations sphériques, qui ressemblent à des gouttelettes de graisse,

2° Des granulations anguleuses de forme variée qui semblent être des débris de globules blancs, mais qui en diffèrent en ce que l'eau ne les altère pas ; elles sont colorées par l'iode mais restent incolores en solution carminée : or la fibrine présentant les mêmes réactions, il y a là un rapprochement important à faire :

ces granulations seraient constituées par de petites masses de fibrine et représenteraient des centres de coagulation. Il serait important de savoir si elles existent dans le sang circulant : il semble bien que oui, mais les examens qui ont été faits ne permettent pas de l'affirmer.

Ailleurs Ranvier constate que le sang contient, chez les animaux à la mamelle et les enfants, des granulations innombrables, semblables à celles du chyle : dans ce cas le sérum est lactescent.

HAYEM. — Hayem (du sang et de ses altérations anatomiques, 1889) distingue dans le sang, à côté des autres éléments figurés, deux catégories de granulations libres :

1° Des granulations graisseuses, sphériques, ayant 1 à 2 μ de diamètre, paraissant formées par une matière grasse entourée d'une mince couche de substance albuminoïde solidifiée.

Ce sont elles très probablement que Müller désigne sous le nom de granules lymphatiques et que Kölliker a décrites depuis longtemps sous le nom de granules élémentaires.

Peu abondantes dans le sang normal, elles deviennent parfois très nombreuses dans certaines conditions.

Nasse n'en aurait jamais rencontré chez les gens bien portants mais il en a observé chez les nouveau-nés allaités, chez les femmes enceintes, chez les gens à jeun après ingestion de lait ou d'eau-de-vie.

Pour Hayem il n'y en a pas davantage chez le nouveau-né humain que chez l'adulte, tandis qu'au contraire elles sont innombrables chez certains mammifères à la mamelle, particulièrement chez le petit chat.

2° Des granulations de nature indéterminée. Les granulations albuminoïdes décrites par certains histologistes se rapportent à des hémotoblastes plus ou moins altérés ; on sait que ces éléments se résolvent dans le sang des vaisseaux en corpuscules isolés et en amas granuleux ; tenant compte de cette cause d'erreur Hayem reconnaît que le plasma du sang est pauvre en granulations libres, mais il admet, qu'outre les granulations graisseuses, on trouve presque toujours dans le sang quelques corpuscules libres d'aspect particulier qui paraissent avoir jusqu'alors échappé à l'attention des observateurs, ils sont d'ailleurs très peu abondants dans le sang normal : il importe cependant de les signaler, car ils deviennent nombreux dans quelques cas pathologiques.

Les corpuscules en question sont de petites sphères incolores, très réfringentes, mesurant de 2 à 4 μ de diamètre ; ils ressemblent à de grosses granulations graisseuses mais ne sont certainement pas de nature graisseuse, car ils ne se colorent pas en noir par l'acide osmique ; tout ce que peut dire l'auteur relativement à leur nature, c'est qu'ils ont une ressemblance absolue avec les corpuscules qu'on trouve en abondance dans les organes hématopoiétiques : ganglions lymphatiques, rate, moelle des os.

F. MULLER. — Le docteur H. F. Müller, de Vienne, a, le premier, soumis à une étude approfondie les particules dont il est question dans ce travail : il leur a donné le nom d'hémokonies, les a étudiées à la Clinique médicale de Nothnagel à Vienne et a fait paraître sur elles un article dans le *Centralblatt für allgemeine Pathologie*, du 1^{er} juillet 1896, sous le titre de : « Communication originale au sujet d'une partie constituante du sang non encore observée » : nous allons en donner un résumé.

Les observateurs avaient jusqu'alors considéré ces particules comme des éléments fortuits ne demandant pas un examen approfondi, quand un jour le docteur Knöbel, chargé par Müller d'examiner au microscope une goutte de sang frais d'un addisonien, découvrit à l'immersion, dans le plasma, à côté d'érythrocytes en poïkilocytose et diminués en nombre, une masse de très petites particules brillantes animées d'un vif mouvement : Müller se rappela les avoir déjà aperçues précédemment et les avoir considérées comme des produits de décomposition sans importance : mais cette fois leur grande quantité le frappa et l'idée lui vint qu'il pouvait s'agir là d'une augmentation de cause pathologique, le nombre devant en être plus restreint et la forme différente à l'état normal.

On procéda alors à un examen de contrôle chez différents individus sains et malades : on vit chaque fois, à côté des globules rouges et blancs et des plaquettes, des organismes constants et non fortuits, se présentant sous la forme de très petites granulations, sphériques

pour la plupart : ce n'étaient pas des plaquettes, leur aspect rappelait celui des très petites particules de graisse et aucun élément ne permettait d'attribuer leur provenance aux globules rouges ou blancs ou aux plaquettes.

L'examen à l'immersion montra que leur quantité était très variable, tantôt il y en avait beaucoup, tantôt elles étaient si peu nombreuses qu'il fallût faire varier plusieurs fois le champ du microscope pour en voir, mais jamais elles ne manquaient complètement dans le sang d'individus sains. Les plus grosses avaient $1\ \mu$, d'autres étaient plus petites ; elles étaient incolores, claires ou brillantes, fortement réfringentes, passant ensuite au sombre et animées d'un mouvement moléculaire vif et irrégulier ; on ne les apercevait comme de petites poussières qu'après un examen très attentif, elles étaient globaliformes, parfois en double boule par accolement, parfois aussi en forme de très petits bâtonnets ; elles ne paraissaient pas avoir de mouvement propre : leur déplacement pouvait être causé par la fluidité de la préparation, par un mouvement concomitant des érythrocytes ou par la même direction que suivaient plusieurs granulations accolées. Quant à leur passage du clair au sombre, il paraissait lié à ce que leur mouvement oscillatoire les écartait plus ou moins de l'objectif du microscope.

Ces petites granulations restèrent visibles des jours entiers avec les mêmes mouvements dans les préparations de suite paraffinées ou dans le sang conservé par l'acide osmique à 1 % ; ni l'acide acétique, ni l'éther ne

purent les dissoudre. Elles n'avaient rien de commun avec la fibrine, car elles restaient en dehors de ses mailles et étaient spécifiquement plus légères, car elles adhéraient à la lamelle recouvrante.

Müller déclare qu'on se trouve donc en présence d'éléments normaux du sang : il cherche ensuite à élucider leur origine :

Ils pourraient être des éléments préformés.

Ce ne sont pas des produits artificiels de préparation, car le matériel employé était rigoureusement propre, la peau avait été soigneusement brossée au savon, lavée à l'alcool et à l'éther et la première goutte de sang rejetée ou le sang prélevé directement et additionné d'acide osmique ; les préparations faites en même temps montraient d'ailleurs la présence de particules en nombre égal partout.

Aucun argument, aucun fait d'observation ne permettent de les faire provenir des éléments figurés du sang : au cours d'un examen, même prolongé, on ne constate aucune augmentation dans leur nombre.

On ne peut considérer non plus ces particules comme des produits de désagrégation des leucocytes, comme des granulations identiques à celles d'Ehrlich, car elles sont toujours isolées ; elles sont insolubles dans l'acide acétique étendu qui dissout les granulations ϵ ; elles ont un contour moins accusé et sont plus réfringentes que les granulations α . Muller a vu cependant dans le corps cellulaire de globules blancs mononucléaires du sang frais, à côté des granulations Δ d'Ehrlich, des granulations plus grosses, fortement réfrin-

gentes, qui ressemblent beaucoup aux granulations que nous étudions.

On pourrait aussi penser à un dépôt du plasma, eu égard au nombre qui est si variable suivant les individus et les instants : l'examen seul du sang circulant pourrait éclairer la question, et encore !

Quant à admettre que ce ne sont que des scories provenant de la désagrégation d'éléments matériels du sang, il faudrait pour cela que ces corpuscules désagrégés existassent déjà dans le sang circulant.

Müller examine enfin la question de leur nature graisseuse et déclare qu'on ne peut la résoudre pour l'instant : en faveur de cette opinion, il y a l'aspect, le petit poids spécifique et contre elle il y a le manque de réaction osmique, mais il pourrait s'agir de corps voisins de la graisse ne donnant pas cette réaction. La réaction par l'éther n'a pas donné de résultat certain à cause de la difficulté de l'observation directe ; bien qu'on ait trouvé de la graisse dans le sang, les données sont peu nombreuses, défectueuses, controversées et les preuves insuffisantes : d'ailleurs avant les examens d'Ehrlich on considérait généralement les cellules éosinophiles comme des cellules graisseuses à cause de leur aspect quand elles n'étaient pas colorées ; de plus les descriptions exactes de ce qu'ont vu au microscope les divers auteurs manquent et on ne peut décider de leur concordance avec celles du présent travail.

Müller passe ensuite en revue la bibliographie de la question :

— D'après Kölliker (Etude des tissus de l'homme,

Leipzig 1867) il y a dans le sang, outre les éléments colorés, deux sortes d'éléments incolores : des granulations élémentaires de nature grasseuse et de véritables cellules ; les premières correspondent à celles du chyle et sont en quantité fort variable, très nombreuses, allant même parfois jusqu'à rendre le sérum lactescent, ou absentes : d'après les données qu'on possède, elles doivent apparaître chaque fois que de la graisse pénètre par le chyle dans le sang et elles semblent disparaître 3 h. à 6 h. après l'absorption d'une nourriture ordinaire, comme Nasse et d'autres l'ont vu chez des gens sains et comme l'auteur l'a observé sur son propre sang : la présence de ces particules paraît régulière chez les oiseaux, les mammifères, les femmes enceintes et les gens sains après une absorption abondante de lait.

— Rollett (Etude des tissus de l'homme et des animaux, Leipzig) mentionne des gouttelettes de graisse dans le sang des mammifères après l'absorption de matières grasses : elles semblent en disparaître assez rapidement ; dans une observation de Schlemm sur de petits chats au cours de l'allaitement, J. Müller relève que le sérum n'était lactescent que peu de temps après la prise de lait.

L'auteur cite ici les travaux de Ranvier : nous les avons exposés au début.

— Puis Müller constate qu'il ressort de la bibliographie que les hémokonies n'ont pas été jugées dignes d'étude par la plupart des savants qui ont fait des tra-

vaux sur les plaquettes ; elles n'ont, en effet, aucune analogie avec les différents « petits grains élémentaires » de Zimmermann, avec les « corpuscules élémentaires » « formations de granulations », « corpuscules de décomposition », et autres noms sous lesquels on désigne la plupart du temps les plaquettes du sang.

— D'après Stöhr (Histologie, Iéna, 1894) les petits grains élémentaires sont la plupart du temps des particules de graisse passées par le chyle dans le sang : elles se laissent apercevoir facilement chez les mammifères et les végétariens mais manquent dans le sang des autres sujets sains. (D'après cette dernière remarque Stöhr paraît comprendre sous la dénomination de petits grains élémentaires quelque chose d'autre que les particules décrites dans ce travail).

— Schifferdecker et Kossel (Etude des tissus, Brunswick, 1891) décrivent dans le sang, outre les globules rouges et blancs et les plaquettes, de très petites gouttelettes de graisse, de tout petits grains, qui seraient plutôt des adjonctions supplémentaires fortuites.

— Bizzozero (Microscopie clinique, 1887) expose que dans le sang normal on trouve de petites granulations libres pouvant être tout aussi bien de nature grasseuse qu'albuminoïde. Les premières se présentent assez rarement, en nombre en général assez restreint, mais augmentent après une nourriture riche en graisse ; ailleurs il parle de l'apparition fréquente de grandes quantités de particules de graisse infiniment pe-

tites, surtout chez les alcooliques, chez les diabétiques, chez divers néphrétiques, etc... le sérum ayant alors un aspect lactescent. Quant aux petites granulations albuminoïdes, elles proviendraient des plaquettes du sang modifiées après extravasation.

— Les hypothèses de Weichselbaum (Histologie pathologique, Leipzig, 1892) s'accordent avec celles de Bizzozero ; d'après lui, à la suite de fractures ayant intéressé la moelle des os, de la graisse peut arriver dans le sang sous forme de petites sphères brillantes, en partie enfermées dans les globules blancs.

— D'après Landois (Le Sang, Encyclopédie d'Eulenburg 1885) les plus petites particules que l'on rencontre dans le plasma ou granulations élémentaires sont probablement des débris de la dissolution des plaquettes du sang ou des leucocytes : ces débris se dissolvent par l'adjonction d'acide acétique. (Ceci ne concorde pas avec ce que Müller dit de ces corpuscules). Landois ajoute que de très petites granulations graisseuses arrivent dans le sang après une alimentation riche en graisse chez les nourrissons, pathologiquement chez les alcooliques ainsi que dans les cas de lipémie et que ces granulations sont dissoutes par adjonction d'éther.

— Une communication de Gumprecht (De la Lipémie, Deutsche med., Woch, 1894) sur un cas de lipémie est intéressante : une préparation de ce sang, qui était de couleur rouge-tuile avec des raies blanches, faite sur lames très propres, additionnée d'acide osmi-

que, était parsemée de nombreuses gouttelettes noires de différentes grosseurs et n'offrait pour ainsi dire aucune anomalie à l'examen microscopique, si ce n'est une réfringence plus grande ; Gumprecht ne put, même au fort grossissement, y mettre en évidence une seule granulation.

Müller reprit cette question sur le sang normal et pathologique et ne vit pas ce qu'avait trouvé Gumprecht dans son cas non douteux de lipémie : il se demande alors de nouveau si vraiment les petites granulations décrites par lui représentent purement et simplement des globules de graisse ?

— Müller examine maintenant les opinions de Hayem ; nous les avons déjà reproduites.

L'auteur remarque que les granulations graisseuses de Hayem paraissent répondre aux formes que lui-même a décrites, mais il fait observer que l'auteur français ne mentionne pas leur façon de se comporter en présence de l'acide osmique, ni leur mouvement moléculaire si frappant et qu'il ne fournit pas de preuve convaincante de leur nature graisseuse.

Quant à la deuxième catégorie des granulations libres d'Hayem (granulations indéterminées) Müller laisse indécise la question de savoir si elles sont identiques à celles qu'il étudie.

— Dans le travail plus récent de Von Limbeck (Pathologie clinique du sang, Iéna, 1896) les données sont très peu nombreuses et s'appuient à peine sur des exa-

mens. D'après cet auteur la présence de graisse libre (lipémie) et de gouttelettes graisseuses dans le sang de sujets sains et malades est un fait qu'on a observé à différentes reprises. Mais les descriptions manquent et on ne peut décider si les gouttelettes d'un brillant éclatant de Limbeck, qui se trouvent dans le plasma, ou dans le sérum et qui se colorent en noir par l'acide osmique, correspondent ou non aux très petites particules décrites ici. L'auteur ne parle pas non plus de leur mouvement moléculaire si frappant.

Müller trouve qu'il n'y a donc pas grand chose à tirer de la bibliographie : les allégations au sujet de l'existence ou de la non-existence de gouttelettes de graisse dans le sang des sujets sains ou malades sont assez contradictoires. En résumant brièvement on peut dire que Nasse, Kôlliker, Stôhr ne trouvent pas de graisse dans le sang normal ; pour Bizzorero il s'en trouve assez rarement et toujours peu ; pour Landois il y en a de temps en temps après une alimentation riche en graisse ; il y en a toujours pour Hayem ; enfin Schifferdecker et Kossel pensent que les gouttelettes graisseuses et les granulations seraient plutôt des éléments fortuits du sang normal. Müller n'est donc pas convaincu que la plupart des auteurs qui ont traité des gouttelettes de graisse dans le sang aient vraiment pensé dans leurs descriptions aux granulations dont il parle lui : il les reconnaît cependant sans aucun doute dans les granulations de Schifferdecker et Kossel et très vraisemblablement dans les granulations graisseuses de Hayem.

Leur omission paraît tenir d'une part à ce que les traités histologiques et cliniques les plus récents sur la morphologie du sang ne mentionnent qu'accessoirement la présence de graisse, en ne citant la plupart du temps que de plus anciennes observations, mais d'autre part surtout à ce que, ainsi qu'il ressort de la bibliographie analysée ci-dessus, les théories au sujet de la présence de gouttelettes de graisse dans le sang normal et pathologique se contredisent et que les travaux plus approfondis manquent, ce qui paraît étonnant eu égard aux nombreuses études sur le sang faites dans les derniers temps. Il semble donc que les granulations aient presque totalement échappé dans les examens faits jusqu'ici.

Müller expose maintenant ses recherches et ses opinions personnelles. Si ses modestes expériences, dit-il, ne permettent pas de porter un jugement définitif, elles exhortent cependant à de nouveaux travaux. Le manque de réaction osmique l'incite à conclure, sous toutes réserves, qu'il ne s'agit pas ici de simples gouttelettes de graisse : ce pourrait être une substance se rapprochant de la graisse ne donnant pas forcément la réaction osmique, mais vraisemblablement, les granulations décrites ici ont la même signification que les gouttelettes de graisse dans le sang.

Laissant de côté la question de leur nature grasseuse ou albuminoïde, Müller a l'impression qu'elles sont rares et même souvent très rares chez le sujet à jeun mais qu'elles deviennent abondantes et même souvent très abondantes après l'absorption de nourri-

ture même mélangée et peu riche en graisse ; il ne les a pas trouvés complètement absentes même chez des malades à un haut degré d'inanition (carcinôme de l'œsophage par ex.) et chez les fébricitants à température élevée il ne les a jamais trouvés abondants mais en général extrêmement restreints en nombre.

Il cite un cas intéressant d'ulcère de l'estomac où les granulations manquaient presque totalement dans le sang malgré l'ingestion abondante de lait, alors que chez d'autres malades cette ingestion provoquait leur apparition constante et en grand nombre. Quant au cas de l'addisonien dont il a été question au début et qui prenait du lait en abondance, son sang examiné après sa sortie de l'hôpital ne présentait qu'une petite quantité de granulations.

L'auteur ne tire pas de conclusion de ces faits, mais ils lui paraissent propres à inciter à de nouvelles recherches qui, grâce à la simplicité de la méthode d'observation, doivent faire voir si cet examen peut ou non servir à la clinique.

Mais il faut que les chercheurs aient une connaissance parfaite des formes en question à cause des données de Kahane (Apparition de parasites dans le sang et les cellules ulcéreuses des carcinomateux, *Centralblatt für Bakteriologie*, 1894, tome XV, n° 12).

Kahane, dans plusieurs travaux importants, a parlé de parasites de forme amibienne (micramibe) se trouvant dans le sang des tissus et de la pulpe du doigt des carcinomateux : il décrit de petits corpuscules animés d'un mouvement spontané très vif qui ne peut s'expli-

quer que par la possession d'organes moteurs particuliers en forme de fouet ou de cils. La description d'une catégorie de ces parasites, petites formes ayant 1 μ et moins, ronds, fortement réfringents, de structure homogène, très mobiles, tournant en essaim autour des globules rouges du sang, ressemble de façon frappante à celle de Müller au sujet des granulations : une connaissance approfondie de ces dernières est donc nécessaire.

D'autres travaux traiteront de plus près les questions de l'organisation intime des corpuscules et surtout de leur valeur clinique et diagnostique : en particulier il serait temps de soumettre à un examen plus approfondi les données peu satisfaisantes, incertaines et contradictoires sur la lipémie et sur la présence souvent observée de particules de graisse dans le sang des alcooliques, des diabétiques, des néphrétiques et autres.

Il serait intéressant également de rechercher ces corpuscules chez divers malades de l'estomac et de l'intestin et chez ceux qui présentent des anomalies de constitution, en se plaçant aux mêmes points de vue que dans l'étude de la leucocytose de digestion dans les maladies d'estomac.

Enfin Müller termine en exposant que, comme pour ces particules le nom qui conviendrait le mieux et qui serait « granulations du sang » ne peut être accepté parce que sous les noms de « granulations » de « formation granulaire », etc... on a décrit toutes sortes d'éléments du sang et en particulier les plaquettes et leurs produits de désagrégation, il propose pour les for-

mes décrites par lui le nom d'Hémokonies (petites poussières de sang).

STOKES et WEGGEFARTH. — Stokes et Weggefarth ont aussi étudié la question des hémokonies au laboratoire de bactériologie de la section sanitaire de Baltimore et ont fait paraître, dans le Bulletin de l'hôpital John Hopkins de décembre 1897, un article intitulé : « De la présence dans le sang de granulations libres de provenance léucocytaire et de leur relation possible avec l'immunité. »

Nous allons analyser ce travail qui est intéressant en ce qu'il contient un exposé sur la nature et le rôle physiologique des granulations du sang.

Granulations libres dans le sang :

Après avoir analysé longuement les travaux de Müller, les auteurs relatent leurs recherches personnelles sur le sang de l'homme et de petits animaux et en tirent des conclusions différant en partie de celles de l'auteur viennois.

Les expériences furent faites d'abord à la lumière du jour, puis à celle de la lampe à gaz de Welsbach ; elles portèrent sur 500 sujets, dont 100 normaux et 400 malades ; la prise de sang fut effectuée au lobule de l'oreille, avec toutes les précautions nécessaires.

Stokes et Weggefarth insistent particulièrement sur la variation de taille des granulations, qui leur parurent nombreuses dans les préparations fraîches, augmentées chez les malades ayant ingéré des toniques ou

des boissons alcooliques ; aucune expérience ne fût faite au sujet de leur variation de nombre dans les différentes maladies.

Ils abordent ensuite la question de l'origine de ces particules.

Ils remarquent d'abord qu'à la lumière artificielle, elles ressemblent aux granulations des éosinophiles et des neutrophiles, qui restent immobiles à la température de la pièce ; mais si on paraffine la préparation et si on l'expose une heure et plus à 35°, l'aspect devient différent : les leucocytes ont des mouvements amiboïdes et les granulations neutrophiles montrent une activité comparable à celle d'un essaim d'abeilles autour de la ruche : le nombre des granulations libres dans le plasma augmente de façon appréciable. Les granulations éosinophiles sont aussi en mouvement, moins activement cependant. Ces deux variétés suivent la direction des pseudopodes, le protoplasme étant lancé d'abord en avant, les granulations suivant lentement.

Cette danse caractéristique des granulations neutrophiles peut être bien mise en évidence en mélangeant à la goutte de sang un égal volume d'eau distillée additionnée de 1 % d'alcool.

Maintenant une difficulté se présente : peut-on voir les granulations abandonner le leucocyte ? On ne peut l'assurer, même après des heures d'observation : des auteurs croient cependant l'avoir remarqué à diverses reprises dans des échantillons de sang frais exposés à 35° et dans ceux du sang additionné de 1 % d'alcool.

On sait que Müller ne croit pas à cette origine, car les granulations d'Ehrlich sont dissoutes par l'acide acétique dilué, tandis que celles qu'il décrit ne le sont pas ; d'après nos auteurs des solutions diluées d'acide acétique glacial, ajoutées à volume égal au sang frais, amènent une grande augmentation des granulations libres : mais on continue à en voir de nombreuses dans le protoplasme des deux variétés de leucocytes et on ne peut donc affirmer qu'il y a eu destruction granulaire.

Si une solution à 0,5 % de l'acide est ajoutée à une goutte de sang, les leucocytes éosinophiles et neutrophiles deviennent souvent amiboïdes et les granulations éosinophiles montrent souvent un léger mouvement de trémulation ; les granulations neutrophiles ont un mouvement plus caractérisé, filtrent et remplissent bientôt les pseudopodes. De nombreuses granulations fines sont observées dans les parties claires du plasma et autour des neutrophiles : il semblerait que parfois l'une d'entre elles quitte le leucocyte en activité et devient libre dans le fluide environnant.

Si on emploie l'acide acétique glacial à 1 %, les leucocytes cessent leurs mouvements amiboïdes et les granulations leur activité ; beaucoup d'entre elles peuvent cependant être mises en évidence dans le protoplasme leucocytaire et il y en a aussi davantage dans le plasma que dans celui du sang non additionné.

Si on emploie des solutions à 5 %, 10 % d'acide et plus, le protoplasme des leucocytes devient clair et à peu près dépourvu de granulations.

De semblables granulations libres peuvent aussi être mises en évidence dans le sérum sanguin et elles sont très nombreuses si la séparation a été faite à 35°.

Dans les échantillons de sang chauffé, des granulations extra-cellulaires peuvent être colorées à l'éosine diluée et ainsi on peut voir parfois une granulation éosinophile ou neutrophile immédiatement accolée à un leucocyte : mais on peut objecter que ce fait est peut-être dû à la manipulation.

Stokes et Weggefath passent maintenant aux expériences faites par eux sur le sang de divers animaux :

— Chez le cheval les granulations éosinophiles sont bien plus grandes que chez l'homme ; dans le sang frais on voit aussi quelques gros corpuscules ronds et réfringents, libres dans le plasma, qui ressemblent tout à fait aux granulations intra-cellulaires.

Il y a aussi une autre variété de leucocytes à granulations de même grandeur que les granulations éosinophiles de l'homme et quelques granulations de cette taille peuvent aussi être mises en évidence dans le fluide environnant.

En exposant les préparations de sang de cheval à 35° une heure et plus, les deux variétés de leucocytes deviennent amiboïdes et les granulations intra-cellulaires ont un mouvement lent ; en même temps le nombre des deux sortes de granulations libres dans le sang augmente et on ne peut s'empêcher d'en conclure qu'elles sont sorties des leucocytes. Le sérum obtenu par coagulation renferme aussi beaucoup de granula-

tions ressemblant à celles décrites ci-dessus, surtout quand la séparation a été effectuée à 35°.

— Dans le sang du lapin, le seul leucocyte granulaire est l'éosinophile et ses granulations sont de la grandeur de celles de l'éosinophile de l'homme.

Quand le sang est exposé à 35° pendant une heure, on voit, libres dans le plasma, quelques corpuscules ronds ressemblant aux granulations éosinophiles. On ne voit aucune particule plus petite ressemblant à un grain de poussière et ceci s'explique sans doute par ce fait que le lapin n'a pas de leucocytes à granulations plus fines. Dans les préparations durcies et colorées à l'éosine, les granulations intra-cellulaires sont faciles à voir et de temps en temps on aperçoit des formes semblables hors du leucocyte.

— Le sang de chat contient parties égales d'éosinophiles et de leucocytes finement granulés : les deux variétés de granulations sont de dimensions égales respectivement à celles de l'homme : ici encore dans les échantillons de sang frais on peut en voir des deux variétés et l'exposition à la chaleur en augmente le nombre.

— Le sang du cochon d'Inde renferme quelques éosinophiles et beaucoup plus de cellules polymorphes finement granulées : les deux variétés de granulations intra cellulaires sont nettes. Par l'exposition à une température artificielle, on observe des granulations identiques, dansant autour du leucocyte ou libres dans le plasma.

En colorant à l'éosine, les plus petites granulations

paraissent un peu moins grandes que les neutrophiles de l'homme, les plus grandes sont de taille à peu près identique.

— Chez le rat, il y a des éosinophiles et des leucocytes finement granulés. De nombreuses granulations grandes et petites, semblables en tous points à celles contenues dans le protoplasme des deux espèces leucocytaires, peuvent être vues libres dans le plasma, principalement après une exposition de une heure à 35°. Dans les échantillons colorés, les fines sont aussi petites que chez l'homme et les rares leucocytes éosinophiles contiennent des granulations évidemment plus grosses.

Après une exposition de une heure à 35°, il y a un plus grand nombre de granulations libres dans le sang du chat et du rat blanc que dans celui des autres animaux étudiés. Il y a aussi des granulations dans le sang des souris, des grenouilles, des poissons et même des huîtres. Il y en a aussi dans le liquide d'hydrocèle et dans le sérum du cheval, du porc, du jeune bœuf, du lapin, du chien. Elles présentent un aspect frappant dans les variétés usuelles de pus, et les granulations intracellulaires sont souvent en mouvement.

Ces observations viennent renforcer la conclusion d'après laquelle il existe des granulations éosinophiles et neutrophiles libres dans le plasma et le sérum.

Rapport de ces observations avec l'immunité et la résistance naturelle :

Les auteurs pensent aussi que les granulations d'ori-

gine leucocytaire peuvent avoir un rapport avec les propriétés de défense acquises par le sang dans le cas d'immunité.

Ils relatent à ce sujet les travaux de Metchnikoff, de Büchner, de Hahn, de Bordet, de Schattenfroh, de Denys et Havet, de Bail sur la propriété bactéricide des leucocytes, sur l'origine et le mécanisme de cette propriété, ces cellules paraissant céder une substance germicide au milieu environnant dans certaines circonstances. Bail a notamment observé que par l'injection de staphylocoques dans la cavité pleurale du lapin, les leucocytes abandonnaient leurs granulations, qui se répandaient dans le milieu ambiant.

Stokes et Weggefarth exposent qu'il résulte de leurs expériences personnelles que la filtration du sérum de lapin sur porcelaine amène une disparition de la propriété bactéricide et qu'on peut la régénérer partiellement en ajoutant à ce sérum filtré un sédiment contenant des leucocytes, *des granulations libres* et des globules rouges : puisque, d'après Büchner, les globules rouges ne sont pas germicides, il s'ensuit que cette régénération bactéricide est due à l'addition de leucocytes et *de granulations libres* et que ces éléments peuvent fournir une substance germicide.

Théorie de l'immunité basée sur ces expériences.

Les leucocytes ne contiennent donc pas seulement une substance bactéricide, ils peuvent aussi, dans certaines circonstances, céder une partie de leur proto-

plasme au milieu environnant ; reste à chercher la preuve expérimentale de l'identité de la substance germicide et de la substance abandonnée par les leucocytes, preuve qui est difficile à obtenir, car la filtration, même à travers double filtre, laisse passer leucocytes et granulations.

Les auteurs ont ajouté le bacille typhique à des sangs normaux variés et à des sérums, sans pouvoir montrer aucune prédilection distincte des bacilles pour les granulations libres ; en mélangeant du bacille typhique virulent à du sang de cobaye immunisé contre la fièvre typhoïde, les résultats ne furent guère plus concluants : les bacilles devinrent de suite immobiles et s'agglutinèrent, puis au bout de 15 minutes à 35° on observa de fines granulations dansant autour des mailles de l'amas ; ceci resta visible plusieurs heures, mais les granulations ne furent jamais très nombreuses : souvent plusieurs se trouvaient autour d'un seul bacille.

Hankin pense que les granulations des éosinophiles se répandent graduellement dans le sérum, fournissant ainsi l'alexine.

Le travail de Kanthack et Hardy est à citer aussi : ils injectèrent des bacilles d'anthrax dans les sacs lymphatiques de la grenouille, retirèrent la mixture de lymphes et de bacilles à différents intervalles et observèrent l'échantillon à l'immersion pendant plusieurs heures. Ils trouvèrent que la destruction des bactéries pouvait être divisée en deux stades : dans un premier stade, les leucocytes oxyphiles ou éosinophiles s'appro-

chaient des chaînes de bacilles de l'anthrax, puis s'appliquaient sur elles et déchargeaient leurs granulations par un mouvement vif quand les bacilles montraient des signes de dégénération. Dans le stade suivant des cellules hyalines à noyau rond ou réniforme, mais dépourvues de granulations, s'approchaient des amas formés d'éosinophiles et de bacilles et déplaçaient graduellement les éosinophiles, puis elles absorbaient les bacilles dans leur protoplasme et beaucoup présentaient des vacuoles contenant des bacilles fragmentés ; les éosinophiles préparaient donc la bactérie pour l'absorption par les cellules hyalines, mais jamais on ne les a vu l'absorber eux-mêmes.

Bien que Stokes et Weggefarrth, dans une série d'expériences plus limitées, faites sur 5 grenouilles, n'aient pas observé nettement l'accolement des éosinophiles aux chaînes de bacilles de l'anthrax, ils ont remarqué cependant qu'après une heure et plus l'éosinophile ne contenait souvent que peu de granulations. Un grand nombre de grosses granulations éosinophiles peuvent être mises en liberté dans le plasma, mais elles sont accompagnées de granulations plus petites ressemblant à des poussières : ces dernières proviendraient du leucocyte finement granulé et à noyau polymorphe de la grenouille, elles sont parfois en mouvement dans la cellule et une fois ils ont vu qu'un leucocyte à granulations actives contenait dans son protoplasme un bacille d'anthrax.

En colorant au bleu de méthylène des échantillons pris dans les sacs sous-cutanés de la grenouille où

avaient été introduits quelques bacilles d'anthrax, on pouvait observer une phagocytose typique une demi-heure après l'injection : souvent de 1 à 3 bacilles pouvaient être vus dans le protoplasme de la cellule à noyau polymorphe qui ressemble aux cellules ordinaires du pus.

Sur des échantillons durcis, colorés par le triacide d'Ehrlich ou par l'éosine avec du bleu de méthylène, on pouvait voir beaucoup de grandes granulations ressemblant exactement aux grandes granulations intracellulaires des leucocytes éosinophiles et elles étaient extra-cellulaires, mais jamais de bacilles ne furent vus à l'intérieur des éosinophiles. Ces derniers semblent former la majeure partie des corpuscules blancs de la grenouille, les cellules à fines granulations sont bien plus rares.

Ceci tendrait à prouver que les granulations libres, aussi bien des éosinophiles que des leucocytes à fines granulations, peuvent affaiblir et détruire le bacille de l'anthrax par leur présence dans le plasma et que les leucocytes à fines granulations avec le noyau polymorphe ainsi que la cellule hyaline de Kanthack et Hardy complètent le processus de destruction en englobant la bactérie dans leur protoplasme.

Ces considérations amènent les auteurs à avancer la théorie suivante :

Le pouvoir bactéricide des leucocytes du sang et du sérum de l'homme et de beaucoup d'animaux est dû à la présence de granulations spécifiques, surtout éosino et neutrophiles.

Quand ils sont appelés pour résister à l'invasion des bactéries, les leucocytes granulés peuvent abandonner leurs granulations au fluide ou aux tissus environnant.

Cette théorie fait comprendre non seulement la destruction des bactéries par des cellules libres dans le fluide, mais aussi la production d'alexine par les leucocytes ; elle donne en outre une explication meilleure de l'hyperleucocytose de l'infection sur laquelle Metchnikoff a tellement insisté et elle ne dénie pas que les leucocytes puissent lutter contre les bactéries soit quand ils sont vivants, soit quand ils sont détruits, en ce dernier cas alors au moyen de leurs granulations germicides.

NICHOLLS. — A.-G. Nicholls, Professeur-adjoint de Pathologie, médecin assistant à l'Hôpital royal de Victoria à Montréal, s'est occupé des hémokonies dans un article du *Journal de médecine de Philadelphie*, du 26 février 1898 (« Poussières de sang ou Hémokonies de Müller »).

C'est à l'automne de 1896, à Vienne, que ces recherches furent faites sur de nombreux sujets dont tous présentèrent des hémokonies dans leur sang.

Suit une analyse des travaux de Müller.

Nicholls aborde ensuite la critique des théories de Stokes et Weggefarth : il trouve que leurs affirmations sont intéressantes et solidement étayées, mais qu'elles présentent un point faible : ils n'ont en effet apporté aucune preuve convaincante de ce que les corpuscules

décrits par eux puissent se colorer par les mêmes méthodes que les granulations intra-leucocytaires, alors que les réactions colorantes des granulations des leucocytes sont à ce moment leur propriété la plus caractéristique.

A la vérité, ils ont pu voir des corpuscules semblables en chauffant des préparations du même sang que celui qui avait été coloré, mais on peut leur objecter que ces corpuscules pourraient provenir de la désagrégation des leucocytes pendant les manipulations de coloration.

L'auteur rappelle qu'on n'a jamais coloré les corpuscules dans le sang frais ; d'après Schreiber, avec lequel il a travaillé à Vienne, la chose serait même impossible ; c'est pour cette raison que Müller et les travailleurs viennois nient qu'il y ait une relation entre les hémokonies et les granulations leucocytaires.

Mais Nicholls dit être parvenu à cette coloration par une méthode qu'il se réserve de détailler ultérieurement : il indique cependant qu'il a employé le colorant neutrophile d'Ehrlich mélangé en petite quantité à une solution saline à 0,5 % : une goutte de réactif fut introduite sous la lamelle recouvrante d'une préparation paraffinée de sang frais. Si le mélange ne contient pas trop du colorant, les leucocytes ne sont pas désagrégés et dans des occasions favorables les plus grosses granulations libres prennent le rouge pourpre de la fuchsine acide, pendant que les plus petites prennent une teinte gris-neutre. Les granulations renfermées respectivement dans les leucocytes éosino et neutrophiles se colorent de façon correspondante.

L'auteur trouva ensuite, en employant de petites quantités d'éosine mélangée à une solution saline à 0,5 %, qu'il pouvait aussi colorer de façon caractéristique les plus grosses granulations. Ces simples faits lui semblent donner un élément nécessaire à la preuve de ce qu'avance le Docteur Stokes : les poussières de sang n'ont donc pas seulement la même taille, mais aussi les mêmes réactions de coloration que les granulations leucocytaires oxyphiles et neutrophiles.

Il est difficile de ne pas admettre qu'on se trouve en présence de granulations devenues libres ou excrétées.

RAEHLMANN. — Raehlmann, dans le *Wiener Medizinische Wochenschrift* du 1^{er} janvier 1905, rend compte des expériences qu'il a faites sur les éléments du sang et des sécrétions au moyen de l'ultramicroscope de Siedentopf.

Après diverses considérations sur les images ultramicroscopiques, il décrit d'abord le globule blanc du sang, dont l'aspect est plus complexe à l'ultramicroscope : on y voit une quantité considérable de petites masses tourbillonnant pêle-mêle, entourées d'un ou de plusieurs anneaux multicolores qui donnent lieu à des phénomènes optiques variables, ressemblant même parfois à ce qu'on observe dans un kaléidoscope.

Au milieu de cette masse on distingue en outre de petites sphères jaunes qui se meuvent de ci de là dans le protoplasme, traversant même toute la cellule ; leur réfringence diffère de celle des parties environnantes et leur rapidité est plus grande. L'auteur rappelle ici les expériences d'A. Schmitt et de Landois, d'après les-

quelles, dès la sortie des vaisseaux, une forte proportion de leucocytes se désagrègerait dans le plasma ; quoiqu'il en soit, on trouve dans le sang, à l'ultramicroscope, de nombreuses petites particules protoplasmiques, parfois même à peine visibles, mobiles pour la plupart, ayant, comme les globules blancs d'ailleurs, tendance à s'agglomérer.

Raehlmann passe ensuite à l'étude du globule rouge, qui donne lieu aussi à des phénomènes optiques dus à sa concavité et qui contient également des granulations ressemblant à celles des leucocytes, mais sans mouvements : ce contenu granuleux se contracte parfois et entre lui et la membrane périphérique, on peut apercevoir de petites sphères jaunes ou grises de la forme et de la dimension de celles décrites à l'intérieur des leucocytes : ces petites sphères sont animées de mouvements parfois très rapides et peuvent aussi se retrouver libres dans le plasma, grâce à la disparition possible de l'enveloppe. On les a aussi observées dans les globules rouges de divers animaux.

Puis l'auteur décrit des formes incolores, cellulaires, plus petites que les globules rouges, ayant parfois le quart du diamètre d'un érythrocyte, qu'il assimile à des lymphocytes ; ces éléments sont entourés d'une ligne d'un brillant mat, leur contenu est homogène mais on y aperçoit parfois une granulation ; ils sont remplis de petites sphères jaunes ou grises, sautant de ci de là, réfringentes, donnant par leur tourbillonnement un rayonnement de lumière analogue à celui observé dans les leucocytes.

Entre ces cellules et les leucocytes il y aurait diverses formes de transition, de nombreuses cellules incolores différenciées par la grosseur et la quantité de leurs granulations.

Ces cellules se retrouvent encore dans le sang des oiseaux, des poissons, etc... mais là, elles sont bien rondes et ne semblent donc avoir aucun rapport avec les globules rouges ovales.

Outre les éléments ci-dessus, on voit donc encore dans le sang, dit Raehlmann, des particules albuminoïdes extrêmement petites qui apparaissent comme de petites sphères jaunes ou comme des points fins d'un gris lumineux et d'autant plus nombreux que la source de lumière employée est plus intense ; elles sont constamment en mouvement, sautant de ci de là les unes contre les autres et sont influencées aussi par les éléments figurés du sang : l'auteur dit ne pouvoir conclure pour l'instant à un mouvement brownien.

Ces particules se déposent en masse au bout de peu de temps sur la lamelle recouvrante et sur la lame porte-objet, les amas en sont plus considérables aux endroits où le verre présente des inégalités. Ces corpuscules jaunes ont un aspect tout à fait semblable à celui des images cellulaires déjà décrites.

Il existe donc dans le sang des éléments très petits, en partie identiques aux produits ultimes de désagrégation des globules blancs, mais qui peuvent provenir en majeure partie de la désagrégation des globules rouges : on ne peut faire la preuve directe de ces hypothèses que les observations antérieures rendent cependant très vraisemblables.

Ces corpuscules auraient également été observés, avec leur même mouvement, dans les sécrétions, mais on ne peut affirmer qu'ils soient identiques à ceux du sang, car ces formes étant ultra-microscopiques, l'examen en est difficile.

Leur organisation pourrait être élevée et leur texture compliquée, sans que nous soyons jusqu'ici en état d'en apercevoir autre chose qu'un point lumineux ; leur grosseur varie de quelques dix-millionièmes à un quart de μ et entre ces deux extrêmes on peut s'imaginer une organisation compliquée : dans le domaine de l'invisible, dont l'ultra-microscope recule la limite, il y a, caché, un monde organique tout nouveau.

L'unique signe qui peut aider à la différenciation des particules est leur mouvement propre : il sert à reconnaître les particules vivantes comme telles, sans qu'on puisse pour cela refuser la vie à celles qui n'exécutent aucun mouvement spontané. Mais là où on reconnaît distinctement des mouvements actifs et évidemment volontaires, comme chez les bactéries par exemple, on peut conclure à une structure compliquée bien qu'optiquement on n'aperçoive que de simples points lumineux ou des bâtonnets. Est-ce à dire que c'est aussi le cas pour les granulations jaunes ou grises dont on a décrit le mouvement à l'intérieur des globules ? On ne peut guère faire de suppositions à ce sujet.

L'auteur pense que les petites particules albuminoïdes pourraient représenter un substratum matériel auquel on peut imaginer que sont liés les anticorps et les antitoxines.

Comme en réalité on rencontre ces granulations fines et grises aussi bien à l'intérieur des globules du sang que libres à l'extérieur dans le plasma, comme elles sont extrêmement minces et qu'elles peuvent se grouper en formant des images plus grandes et toujours ultra-microscopiques et comme on peut les désagréger et les reformer par l'adjonction d'agents chimiques et surtout par l'effet des ferments, Raehlmann ne trouve aucune objection à voir là une première preuve matérielle de la théorie d'Ehrlich sur les chaînes latérales.

Ces petites granulations grises se retrouvant aussi très nombreuses dans les sécrétions inflammatoires en tant que produits d'émigration, il ne serait pas impossible de les considérer comme porteurs d'infection dans certaines maladies.

L'auteur se réserve d'examiner de plus près, dans un travail ultérieur sur les sécrétions de la conjonctive dans le trachôme, le rôle joué par les particules albuminoïdes et les particules du protoplasme ; il termine en émettant l'avis que l'examen par l'ultramicroscope est destiné à agrandir considérablement les limites des connaissances biologiques.

STENGEL. — Le docteur Stengel, professeur de Clinique médicale à l'Université de Pensylvanie, médecin des hôpitaux de Philadelphie, dans son livre de Pathologie (1907), émet dans le chapitre consacré au sang quelques considérations au sujet des granulations.

Après avoir décrit la composition du sang, il dit que

la nature des granulations des globules blancs est obscure : elles sont indubitablement en rapport avec la fonction spécifique des leucocytes, mais on ignore si elles sont, comme le dit Ehrlich, des sécrétions cellulaires ou, comme le dit Altmann, des formes essentiellement anatomiques.

Puis il parle des poussières du sang décrites par Müller :

Nombre de théories, dit-il, ont été émises à leur sujet : les uns les regardent comme des granulations émigrées des leucocytes, d'autres comme des parties protoplasmiques de ceux-ci. Son opinion à lui est qu'on se trouve en présence de fragments de globules rouges, identiques à ceux qu'on observe en chauffant du sang frais jusqu'à la température de désagrégation : dans ces circonstances, il se produit à la périphérie des globules rouges de petits bourgeons qui peuvent s'échapper et flotter librement dans le plasma.

Plus loin Stengel décrit sous le nom d'iodophilie un certain état du sang où on trouve dans les leucocytes ou dans le plasma des granulations se colorant par l'iode comme le glycogène, bien qu'on ne soit pas fixé sur leur nature glycogénique : les leucocytes qui présentent cette particularité sont surtout ceux qui ont un noyau polymorphe, les basophiles peuvent être colorés, jamais les éosinophiles ne le sont.

Le contenu intracellulaire consiste en petites granulations, régulières de forme et de taille, se colorant en jaune-rouge ou en brun par l'iode ; dans des cas plus rares les leucocytes peuvent être colorés de façon dif-

fuse et les granulations peuvent manquer ou être tellement petites qu'on ne les distingue plus sous forme de granulations.

Quant aux granulations extracellulaires, on les observe dans des cas plus accentués et leur aspect ressemble à celui des intracellulaires.

Cette iodophilie, dont la signification est obscure, est souvent associée à la leucocytose, mais sans relation avec l'intensité de cette dernière : elle se présente plus rarement en son absence. On la trouve aussi dans différentes formes de toxémie, d'anémie grave, de fièvre, etc...

Quant à la préparation de sang, inutile de la fixer préventivement : on la colore par l'iode et l'iodure de potassium dans une solution de gomme laque.

Plus loin encore, à propos de la lipémie, Stengel remarque qu'il y a toujours de la graisse dans le sang à l'état normal et qu'elle augmente légèrement pendant la digestion.

NEUMANN. — Une étude sur les hémokonies a été faite par le Docteur Alf. NEUMANN, de Vienne, qui en a rendu compte dans un article de la *Wiener Klin. Wochenschrift* de juillet 1907, sous le titre de « Recherches ultramicroscopiques sur le sang au point de vue de l'absorption des graisses chez les gens sains et chez les malades. »

Ses recherches ont été effectuées à l'hôpital Fr. Joseph, à Vienne, au moyen d'un ultra-condensateur de Reichert et d'une lampe à arc de 500 bougies et avec toutes les précautions nécessaires.

Après une description des hémokonies, Neumann expose les diverses expériences faites par lui sur les sujets normaux et pathologiques pour essayer de déterminer la nature de ces corpuscules.

Après un repas d'épreuve absorbé par lui et par ses collègues et composé de thé et d'un petit pain, il n'observe aucun changement dans l'image ultramicroscopique pendant 4 h. ; mais en ajoutant une certaine quantité de beurre à ce repas, au bout de trois quarts d'heure les hémokonies augmentaient et après 1 h. 1/2 le plasma en fourmillait ; l'absorption de viande de bœuf maigre ne donna qu'une augmentation insignifiante.

Après centrifugation d'un sang riche en hémokonies, leur nature lui parût être grasseuse, mais Raehlmann les expliquant autrement, Neumann fût amené à poursuivre ses recherches sur des malades, espérant, par les différences constatées avec l'homme normal, arriver à des résultats intéressants pour la clinique.

Alors se posa pour lui la question de la numération des particules ultramicroscopiques, rendue difficile par leur ténuité : l'aspect de la préparation dans les différents stades de la digestion lui parut assez concluant pour être suffisant et il établit, entre l'absence et le fourmillement des ultra-particules une échelle à trois degrés pour sa vision : Peu — Moyennement — Abondamment ou Richement — sans s'attarder à expliquer combien il en voit chaque fois.

Les expériences furent faites à l'hôpital sur 100 malades adultes et sur 18 nourrissons ; les adultes rece-

vaient un repas d'épreuve après un examen de sang fait à jeun.

Après un repas riche en graisse, pris le soir tardivement, on trouva le lendemain matin que les ultraparticules étaient plus nombreuses dans le sang que normalement.

Après un repas d'épreuve composé d'un peu de pain, de 30 à 40 grammes de beurre, de lait, les résultats ne furent pas très satisfaisants : mais il y avait peut-être là à tenir compte de troubles dans l'absorption des graisses, les sujets atteints de maladies du tube digestif devant montrer des différences avec la normale.

Dans une première série d'expériences :

— Chez 3 malades, l'un atteint d'un carcinôme du pylore, l'autre d'un carcinôme des voies biliaires avec ictère intense, le troisième d'un catarrhe gastrique, on ne trouva aucune augmentation des hémokonies 1 h. $\frac{1}{2}$ ou 2 h. après le repas d'épreuve : chez les deux premiers, elles manquaient même presque totalement.

— Dans 8 autres cas de maladies plus légères du tube digestif (ulcus récent, gastroplose, diarrhée, constipation) il n'y eut pas grand écart avec la normale.

— Sur 7 fébricitants, chez quatre l'apparition des ultraparticules était moindre, chez trois elle était normale.

— Chez les gens âgés de plus de 60 ans, il y en avait un nombre inférieur à la normale et leur apparition était plus tardive.

— Dans 26 autres cas de moins de 50 ans, n'offrant aucun symptôme subjectif ni objectif du côté de leur

tube digestif et n'ayant pas de fièvre, on observa l'augmentation maxima 1 h. $\frac{1}{2}$ après le repas d'épreuve.

Dans une série d'essais ultérieurs, Neumann n'emploie plus, comme repas d'épreuve, que 10 grammes de beurre avec un peu de pain :

— Sur 37 sujets, dont 15 jeunes gens, la plupart convalescents, sans affection du tube digestif ni fièvre, le degré riche (en masse) était atteint au bout de 2 h. sauf chez deux jeunes filles mal nourries qui accusaient une diminution légère du nombre normal.

— 4 carcinômes du pylore montrèrent un retard énorme d'apparition et une diminution du nombre normal des ultra-particules ; de même dans un cas d'ulcus et dans une cholelithiase.

— Retard d'apparition seulement chez une malade atteinte d'entéropose, mais bien nourrie.

— Dans un second cas d'ulcus et un cas de diarrhée : résultat normal.

— Des fébricitants montraient tous les degrés, depuis la diminution jusqu'à l'absence totale, cette dernière s'observant surtout chez les grands fébricitants (38-40°), les fièvres légères n'accusant qu'un retard d'apparition ou une diminution minime du nombre normal.

— 4 convalescents de plus de 60 ans, sans symptômes spéciaux, présentèrent un nombre d'hémokonies au-dessous de la normale ou un retard dans leur apparition.

Un troisième cycle d'expériences fût fait en n'employant que 400 centim. cubes de lait comme repas d'é-

preuve, ce qui est sans inconvénient pour les malades ; le nombre d'observations est trop restreint pour en tirer un jugement certain, mais on peut cependant conclure encore ici à l'apparition, parfois au plus haut degré, d'ultra-particules dans le sang des gens normaux ; pour les malades les expériences ne sont pas assez nombreuses : malgré cela Neumann croit que l'observation des ultra-particules peut être le point de départ d'une nouvelle méthode clinique et il cite encore 3 cas à l'appui de cette opinion :

1^{er} CAS : Bonne de 27 ans, bien nourrie, aucune autre affection qu'une arthrite chronique de l'articulation de l'épaule gauche.

Examen du sang : A jeun, rien.

3/4 d'heure après ingestion de 10 gr. de beurre, rien.

1 h. $\frac{1}{2}$ après ingestion de 10 gr. de beurre, abondamment.

2 h. $\frac{1}{4}$ après ingestion de 10 gr. de beurre, en masse.

2^e CAS : Sujet de 25 ans, malade depuis 2 mois à la suite d'un empoisonnement ayant amené un rétrécissement de l'œsophage et une obstruction du pylore. Bien que les aliments fussent rejetés, on parvint à faire ingérer avec succès 10 gr. de beurre la veille de l'opération.

Examen du sang : 1 h. $\frac{1}{4}$ après le repas d'épreuve, rien.

2 h. $\frac{1}{2}$ après le repas d'épreuve, rien.

3 h. $\frac{1}{2}$ après le repas d'épreuve, presque rien.

On fit une gastro-entérostomie et l'ingestion de 10 gr. de beurre une semaine plus tard montra :

Examen du sang : 1 h. $\frac{1}{2}$ après le repas d'épreuve, relativement beaucoup.

2 h. $\frac{1}{2}$ après le repas d'épreuve, en masse.

3^e CAS : Malade chez lequel on soupçonnait un carcinôme de

l'intestin : la laparotomie exploratrice permit de constater un estomac normal et peu de modification des organes abdominaux.

Dix jours plus tard se déclare un ictère intense : on fait ingérer 10 gr. de beurre.

Examen du sang : 1 h. $\frac{1}{2}$ après le repas d'épreuve, rien.

2 h. $\frac{1}{2}$ après le repas d'épreuve, rien.

3 heures après le repas d'épreuve, rien.

Sans insister sur l'étiologie de l'ictère, il s'agit ici d'un malade dont l'estomac est sain, mais dont la digestion intestinale est rendue pathologique par trouble ou manque d'afflux biliaire.

Ces deux derniers cas, qui portent sur des troubles importants, donnent une nouvelle et intéressante indication pour des expériences ultérieures : on doit vraisemblablement pouvoir arriver à mettre en évidence les troubles de la motilité stomacale et ceux de l'absorption des graisses par l'abaissement du nombre ou le retard de l'apparition des ultra-particules.

L'auteur avoue que le petit nombre de ses expériences ne permet pas de donner un résultat précis d'ensemble, mais elles lui paraissent assez concluantes pour pouvoir être publiées et pour ouvrir la voie à de nouvelles études plus étendues.

Il termine en citant quelques recherches faites sur 18 nourrissons : le premier repas avait lieu à 4 h. du matin avec du thé pour que les enfants fussent à jeun au commencement de l'expérience ; à 8 h. avait lieu l'examen du sang, puis on donnait du lait et on examinait de nouveau le sang d'heure en heure :

Chez 9 à tube digestif sain, en 2 heures, 7 avaient atteint le degré « riche » d'hémokonies, 1 était resté au degré « moyen », 1 n'ayant reçu que du lait maigre ne présentait rien.

Chez 5 présentant des troubles intestinaux, 4 ne présentaient rien au bout de 2 heures, une trace après 3 heures ; 1 en présentait au bout de 2 heures « en masse ».

Chez 4 prématurés : 1 en présentait relativement beaucoup au bout de 2 heures ; 3 n'en présentaient 2 heures après presque aucune (peut-être à cause de la petite quantité de nourriture ingérée).

Les recherches ultra-microscopiques sur le sang promettent donc d'être importantes pour la pathologie intestinale.

WIENER. — En juin 1908, le docteur E. Wiener fit paraître, également dans la *Wiener Klin. Wochenschrift*, une communication sur des corpuscules de diverses grosseurs qu'il découvrit à l'occasion d'un examen ultramicroscopique du sperme d'un malade atteint de spermatorrhée et qu'il retrouva de façon constante et en nombre plus ou moins grand chez l'homme et le chien.

Par analogies avec les hémokonies du sang et les lactokonies du lait il les nomma « Spermakonies ».

En centrifugeant, les spermatozoïdes se déposent et on met ainsi en évidence les spermakonies sous forme de petites sphères d'un gris mat ou de corpuscules clairs en forme de boule ou irrégulièrement ronds, plus ou moins grands.

En mélangeant de l'éther au sperme, leur nombre se réduit, par l'acide acétique à 1 % ou par le réactif d'Es-

bach ils s'agglomèrent en partie et il s'ensuit une augmentation considérable et immédiate des cristaux, qu'on trouve beaucoup plus rares dans le sperme normal ; la bile de bœuf fraîche et stérile tue de suite les spermatozoïdes et coagule les spermakonies.

Outre ces spermakonies, on observe des filaments isolés, minces, mobiles, recourbés de façon variable et pourvus en général d'une petite tête : ils sont semblables à ceux qu'Arning vit dans le sang et que Nuttall et Graham Smith déclarèrent provenir des globules rouges sous l'influence de la chaleur. En étendant ses recherches, l'auteur dit avoir retrouvé ces filaments par deux fois dans le sang de l'homme sain, sans emploi de moyen spécial.

Wiener parle ensuite des hémokonies qui lui apparurent sous des aspects variables : chez certains individus leur nombre, le matin avant toute ingestion de nourriture, était au maximum et dans un de ces cas elles ne diminuèrent que peu dans le courant de la journée ; chez d'autres elles étaient en petit nombre le matin, augmentaient à la fin de l'après-midi et arrivaient à leur maximum le soir après le souper.

L'alimentation grasse, dont le rôle est prépondérant pour Neumann, paraît sans importance à Wiener qui cite deux cas de sujets en bonne santé chez lesquels, pendant 8 jours d'observation, le nombre des hémokonies resta petit alors que la nourriture avait été parfaitement suffisante et régulière.

D'après l'auteur, en traitant le sang soit par l'éther, soit par l'acide acétique étendu, soit par le réactif

d'Esbach, soit par l'eau distillée, le nombre des hémokonies diminue.

La conclusion de Wiener est que les hémokonies, comme les sperniakonies, ne semblent pas être des formations unitaires. Les hémokonies seraient constituées dans un rapport variable d'éléments solubles dans l'éther, dans l'eau, dans les acides.

RÉPONSE DE NEUMANN A WIENER. — Dans la même revue, en juillet 1908, Neumann s'élève contre les assertions de son contradicteur touchant le peu d'importance de l'alimentation grasse dans l'augmentation de nombre des hémokonies, comme contre celles relatives à l'origine de ces ultra-particules.

Neumann reproche à Wiener de ne pas donner d'éclaircissements sur l'ordre de ses recherches et sur ses expériences, sur les repas et notamment sur le souper du soir qui a précédé son jour d'observation ainsi que sur le temps que le sujet est resté sans manger auparavant ; il lui oppose le nombre assez considérable de ses expériences à lui et les faits qu'il a prouvés, à savoir l'absence d'hémokonies après un jeûne de 12 à 20 h., leur augmentation considérable 1 h. $\frac{1}{2}$ à 2 h. après l'ingestion de 20 gr. de beurre, leur disparition après adjonction d'éther, la non-augmentation de ces ultra-particules quand on remplace le beurre par des hydrates de carbone ou des albuminoïdes.

L'auteur expose ensuite qu'il a procédé à de nombreuses expériences sur des souris, des chats, des cobayes et des lapins : qu'en nourrissant ces deux derniè-

res espèces avec de l'herbe, les deux premières avec des hydrates de carbone et des albuminoïdes, il n'observa presque pas d'hémokonies, tandis qu'une nourriture riche en graisse en faisait apparaître, à peu près dans les mêmes délais que chez l'homme, une véritable « inondation » qui disparaissait ensuite avec la cessation de l'alimentation grasse ; ce dernier fait se produit aussi chez les humains et d'autant plus tôt que la graisse est donnée en moindre quantité.

Neumann conclut donc à nouveau à la nature graisseuse de ces ultra-particules, tout au moins en majeure partie : s'il y en a dont la nature est autre, elles ne jouent aucun rôle et leur nombre est restreint, ainsi que le prouve l'image du sang prélevé à jeun.

Les recherches de Wiener incitent l'auteur à parler de deux autres formes de particules dont il ne peut, dit-il, affirmer sûrement l'existence et qu'il n'a encore trouvé décrites nulle part :

— Quand on examine les bords d'une préparation de sang prélevé chez un sujet à jeun, on remarque à des places limitées un grand nombre de petites particules qui se distinguent des vraies hémokonies (provenant d'une nourriture graisseuse) par leur taille et leur éclat ; elles n'existent qu'à la périphérie, sous une très petite étendue et un œil même peu exercé ne peut les confondre avec des particules de graisse.

Il semble qu'on ait affaire ici à un dépôt du plasma sous l'influence de l'air atmosphérique, dépôt très différent des particules de graisse, l'aspect et la situation

à la périphérie, alors que tout le reste en est indemne, étant caractéristiques.

— On peut aussi observer d'autres ultra-particules dans une préparation de sang qu'on a laissé vieillir de 24 à 28 h. : dans les parties qui ne sont pas sèches on remarque une grande quantité de petits corpuscules animés de mouvements moléculaires, réunis en masses si compactes par endroits qu'on ne voit pas de plasma entre eux : ces amas denses se présentent comme des surfaces scintillantes d'extension plus ou moins grande, ils sont nettement séparés de ce qui les entoure par de la fibrine.

Ces corpuscules doivent aussi provenir du plasma par précipitation.

Cette dernière catégorie de particules n'apparaissant pas dans les préparations fraîches, l'autre n'apparaissant que dans des parties circonscrites au bord de la préparation, alors que le plus grand nombre des hémokories apparaît après une nourriture riche en graisse, on peut admettre que les deux catégories de particules qui viennent d'être décrites n'ont aucune analogie avec les hémokories de Müller, ce que confirment d'ailleurs des expériences ultérieures.

Donc quand Wiener prétend avoir trouvé dans le sang de certains sujets des ultra-particules en grand nombre le matin, cela peut tenir à différentes circonstances : on en trouve, en effet, proportionnellement beaucoup le matin dans le sang quand la veille au soir le sujet a absorbé un repas riche en graisse et de plus

les malades atteints de troubles de l'estomac ou de l'intestin ne se comportent pas comme les sujets sains.

Mais, répète Neumann en terminant, à l'état normal le sang du sujet à jeun ne présente presque pas d'ultra-particules, celles-ci apparaissant au contraire nombreuses dans le sang 1 h. ou 2 h. après l'absorption d'aliments riches en graisse.

COMANDON. — Dans sa thèse relative à la recherche et à l'étude des spirochètes par l'ultra-microscope (1909), le Docteur J. Comandon a rapidement abordé la question des hémokonies. Il les a retrouvées dans tous les sangs examinés, en quantité variable suivant les individus et les instants et a constaté que leur nombre augmentait dans le sang conservé un certain temps : tout en réservant l'origine spéciale des corpuscules observés tout au début, il explique cette augmentation par la mise en liberté, à la suite de rupture ou d'écrasement, des granulations des polynucléaires.

Après une revue succincte de travaux divers sur ce sujet et des expériences de Neumann, l'auteur dit avoir lui-même constaté que les rats nourris de matières grasses présentaient dans leur plasma des quantités considérables d'hémokonies, qu'au contraire ceux alimentés au pain et à l'eau n'en avaient que de très rares.

Le Docteur Comandon paraît se ranger à l'opinion d'Hayem et croire que la plupart de ces granulations sont graisseuses, quelques-unes étant d'origine protéique : il signale l'intéressante hypothèse d'une phagocytose, d'un stade de digestion des graisses par les globu-

les blancs et termine en reconnaissant l'intérêt que paraît présenter le sujet, qu'il n'a fait qu'effleurer comme n'ayant qu'un rapport indirect avec l'objet de ses recherches.

Le docteur Leva a fait paraître une étude sur la « Lipémie alimentaire » dans *la Berliner Klin. Woch.* 1909). Une heure après l'absorption d'un repas riche en graisses, il a observé dans le sang, à l'ultra-microscope, une augmentation des hémokonies proportionnelle à la quantité de graisse ingérée. Les autres aliments ne lui parurent pas avoir d'influence.

Pour compter les hémokonies il se sert de l'échelle suivante :

N° 1 Rares hémokonies.

N° 2 hémokonies assez nombreuses pour qu'on ne puisse plus les compter.

N° 3 champ rempli d'hémokonies.

N° 4 le plus haut degré, tous les espaces libres sont remplis d'hémokonies.

L'auteur a observé que les plus petites hémokonies se présentaient, en premier lieu, puis il en apparaissait de plus en plus grandes. Il admet comme vraisemblable que leurs différences quantitatives et qualitatives répondent aux différentes sortes de graisses :

Le lait en donnerait le moins ;

Les œufs, la crème, le fromage en donneraient plus ;

L'huile d'olive encore davantage ;

Le beurre, le lard en donneraient le maximum et les plus grandes.

Jamais les grandes hémokonies ne se transforment en petites, ni réciproquement.

Leva a appliqué l'examen des hémokonies chez cent malades du tube digestif et est arrivé aux mêmes résultats que Neumann.

LEMIERRE et BRULÉ. — Ces auteurs ont fait paraître, dans les *Bulletins et Mémoires* de la Société médicale des Hôpitaux de Paris (décembre 1910), un article sur la « Lipémie alimentaire dans quelques ictères ».

Ils exposent qu'ils se sont d'abord convaincus, par l'examen ultra-microscopique du sang, de la présence de nombreuses hémokonies à la suite de l'ingestion de graisses, hémokonies dont le nombre et le volume sont en raison directe de la quantité de graisse ingérée, alors que l'absorption de sucre, de fruits, de viande maigre n'exerce aucune influence sur l'image ultra-microscopique du sang.

Puis ils ont cherché les modifications de nombre des hémokonies dans le sang des ictériques après l'absorption de 20 à 30 gr. de beurre sur un peu de pain :

— Sur 7 cas d'ictère par rétention dus à un obstacle mécanique siégeant sur les voies biliaires, les hémokonies firent totalement défaut dans le sang après l'ingestion du repas d'épreuve : il en fut de même avec deux chiens dont on avait lié le cholédoque.

— Chez un malade atteint d'ictère hémolytique, le passage des hémokonies dans le sang fut normal, ainsi que chez un chien atteint du même ictère à la suite d'une injection de toluylène-diamine.

— Sur 8 cas d'ictère infectieux, 4 présentèrent une absence ou une très petite quantité d'hémokonies après le repas d'épreuve, mais les hémokonies reparurent quand les matières fécales commencèrent à se recolorer. Chez trois autres sujets atteints d'ictère catarrhal franc avec selles mastic, l'apparition des hémokonies dans le sang était normale. Enfin dans le dernier cas d'ictère infectieux, aucune hémokonie ne fut observée dans le sang après le repas d'épreuve ; il en fut de même dans un cas de cirrhose biliaire.

Les auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

La suppression globale de l'afflux biliaire dans l'intestin entraînerait l'absence d'hémokonies dans le sang ainsi que le défaut d'absorption des graisses alimentaires.

Pour expliquer les faits paradoxaux observés dans les ictères liés à des altérations du foie, les auteurs émettent l'hypothèse d'une dissociation fonctionnelle de cet organe : dans les cas où l'excrétion des pigments biliaires serait entravée, alors que les sels biliaires continueraient à être secrétés, on retrouverait des hémokonies en nombre normal dans le sang ; dans les cas contraires, c'est-à-dire quand la sécrétion des sels biliaires serait arrêtée, alors que les pigments seraient excrétés, pas d'hémokonies et par suite pas d'absorption de graisses. Il existerait d'ailleurs des cas où pigments et sels biliaires ne seraient plus déversés dans l'intestin et alors, comme dans les ictères par rétention, il n'y a plus d'hémokonies.

Pratiquement, l'absence d'hémokonies ne permet

pas de conclure à un ictère par obstruction, mais leur présence écarte le diagnostic d'ictère par oblitération totale du cholédoque.

L'examen ultra-microscopique du sang peut donc être utilement appliqué à la clinique des affections hépatiques, pancréatiques, intestinales et à celle des maladies de la nutrition.

HESS. — Au cours d'une étude sur la viscosité du sang, W. Hess (Bonn, 1911) expose que les auteurs accordent en général aux corpuscules du sang une influence sur la viscosité, influence due aussi bien à leur nombre qu'à leur volume. A mesure que ces corpuscules augmentent dans le sang, la viscosité croît, d'abord lentement, puis de plus en plus vite ; l'influence de ces petits éléments est donc relativement petite quand ils sont peu nombreux, mais elle est très marquée quand leur quantité est plus considérable.

TRAITÉS RÉCENTS. — Certains traités récents mentionnent les hémokonies, mais ne donnent sur elles que peu de détails :

— F. Bezançon et M. Labbé (traité d'Hématologie, 1904) font remarquer qu'ils ne croient pas à la constitution grasseuse des granulations libres du sang et qu'elles n'ont aucun rapport avec la coagulation de la fibrine.

— Pour Morat et Doyon (Traité de Physiologie, 1904) les granulations du sang sont de nature protoplasmique et proviennent sans doute de la destruction des globules blancs ou des hémotoblastes.

—Guiart et Grimbert (Diagnostic, etc., 1908) signalent l'existence de granulations dans le sang frais : ils ne préjugent pas de leur nature et indiquent qu'on doit les distinguer de certaines granulations graisseuses qui existent normalement dans le sang, dont le nombre augmente pendant la digestion et qui peuvent, en certains cas, constituer la lipémie ; ils les distinguent également des granulations mélaniques qu'on observe dans le sang des paludiques et des sujets atteints de tumeurs mélaniques.

— D'après Gley (Physiologie, 1910), on trouve dans le sang des granulations de nature graisseuse et des granulations élémentaires ou fragments protoplasmiques provenant vraisemblablement de la destruction des leucocytes ou des hémotoblastes.

L'exposé de l'histoire montre donc que l'origine et la nature des hémokonies sont très discutées.

CHAPITRE SECOND

Principe de l'ultra-microscope Technique employée

Nous n'avons pas l'intention d'exposer ici d'une façon complète la théorie de l'ultra-microscope ; on peut consulter à ce sujet les traités spéciaux ; mais nous croyons utile de résumer, pour éviter au lecteur de se reporter à d'autres ouvrages, le principe des appareils. Nous décrirons ensuite la technique que nous avons employée dans nos examens.

La limite de visibilité du microscope ordinaire paraît actuellement atteinte et beaucoup d'éléments échappent à l'observation à cause de leur trop petite dimension.

Les phénomènes de diffraction ne permettent pas de distinguer dans le microscope des objets dont les dimensions sont inférieures à une certaine quantité qu'on appelle pouvoir séparateur et qui peut atteindre dans les meilleurs instruments $0\mu,175$.

En effet, quand on dispose un objet sur la platine du microscope et qu'on l'éclaire par en dessous à la manière ordinaire, son image (qui se détache en sombre sur fond clair) est toujours un peu plus petite que l'image géométrique, la lumière diffractée sur les bords de l'objet empiétant sur son ombre géométrique. Si l'objet est très petit, il peut arriver que la lumière ainsi diffractée empiète totalement sur l'image et la recouvre complètement, auquel cas l'objet devient invisible au microscope, dont le champ apparaît uniformément éclairé.

Mais il en va autrement si on éclaire latéralement le très petit objet, de manière que seule la lumière diffractée sur ses bords puisse pénétrer dans l'instrument, car alors et grâce précisément à cette lumière diffractée, le petit objet se comporte dans le champ sombre de l'instrument comme un point lumineux très brillant : il donne donc lieu à une image formée d'une tache centrale brillante entourée d'anneaux (qui n'apparaissent d'ailleurs que par des éclairages très intenses).

Tout dispositif dans lequel la lumière diffractée par l'objet pénètre seule dans l'instrument conduit au même résultat.

On comprend aussi que quand on examine deux objets très rapprochés avec le microscope ordinaire, les cercles de diffraction qui entourent les images empiètent les uns sur les autres, ce qui rend le champ confus, et on ne voit plus qu'une image là où il y en a deux (fig. 1).

Il est donc inutile de chercher à obtenir un grossis-

sement plus fort, le diamètre des taches augmentant proportionnellement.

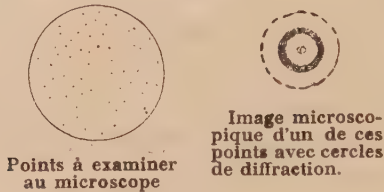


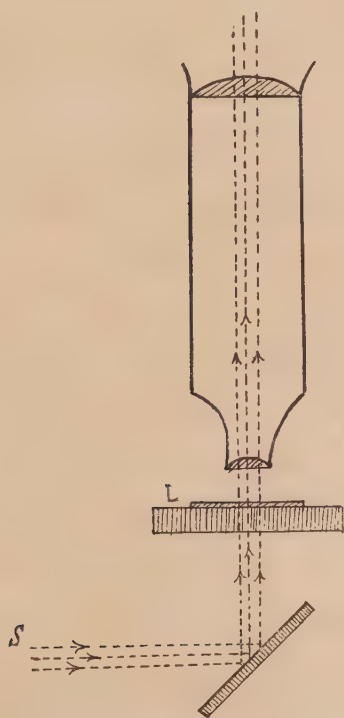
Fig. 1

C'est alors que Sierdentopf et Zsigmondy en Allemagne, puis Cotton et Mouton en France, réalisèrent l'ultra-microscope ; ils utilisèrent ce principe, connu depuis longtemps, consistant à empêcher les rayons éclairants de traverser l'objectif et arrivèrent à rendre les éléments lumineux par eux-mêmes sur fond sombre, à l'aide d'un éclairage oblique intense ; grâce à ce dispositif, comme on l'avait déjà remarqué (Carpenter, Traité du microscope), des particules, trop petites pour être aperçues avec l'éclairage par transparence du microscope ordinaire, devinrent visibles.

C'est en vertu de ce principe que l'on aperçoit les étoiles dans le ciel la nuit et que l'on distingue, dans le rayon de soleil qui pénètre par une petite ouverture dans une chambre obscure, les petites poussières de l'air qu'on ne pourrait voir à l'œil nu si elles étaient éclairées d'une façon ordinaire ; les ondes de la lumière solaire se brisent contre chaque particule, divergent et viennent impressionner la rétine.

Les conditions de visibilité des éléments ultra-microscopiques sont les suivantes : Il faut d'abord que

la source de lumière soit intense et constante. Les particules doivent être suffisamment éloignées les unes des autres, afin d'éviter les phénomènes de diffraction qui subsistent avec l'ultra-microscope ; il ne faudra donc éclairer qu'une tranche aussi mince que possible de la préparation. Le fond doit être obscur.



Marche des rayons émanés de la source de lumière S dans le microscope ordinaire.

Fig. 2

Toute lumière étrangère doit être évitée : il faut

donc travailler en chambre noire et empêcher toute pénétration dans l'objectif du microscope de rayons émanés de la source lumineuse, ce qu'on réalise grâce à un dispositif que nous décrirons plus loin.

Dans le microscope ordinaire, les rayons émanés de la source de lumière S arrivent à travers la préparation L jusqu'à l'œil de l'observateur ; les particules, artificiellement colorées ou non, éclairées par en-dessous, sont vues par transparence. (Fig. 2).

Dans l'ultra-microscope, grâce à un dispositif sur lequel nous reviendrons, il n'en va plus de même.

Considérons en effet une portion d'un milieu liquide tenant en suspension des corpuscules P (fig. 3).

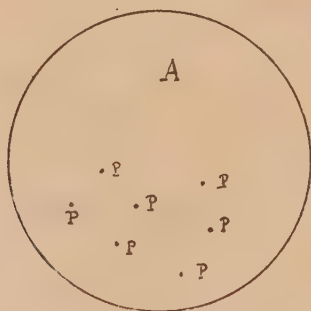
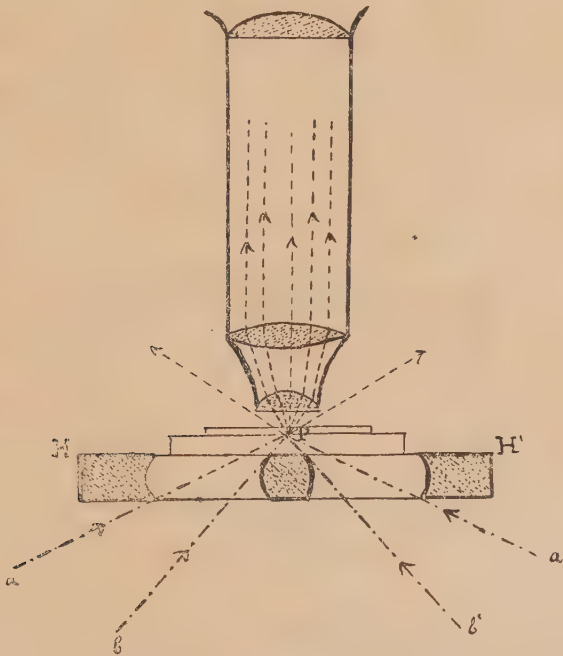


Fig. 3

Dans un premier cas, si les rayons lumineux arrivant à la préparation rencontrent une particule P (fig. 4), ils l'éclairent latéralement et, comme celle-ci a un indice de réfraction différent de celui du milieu, elle devient lumineuse par elle-même et diffuse par toute

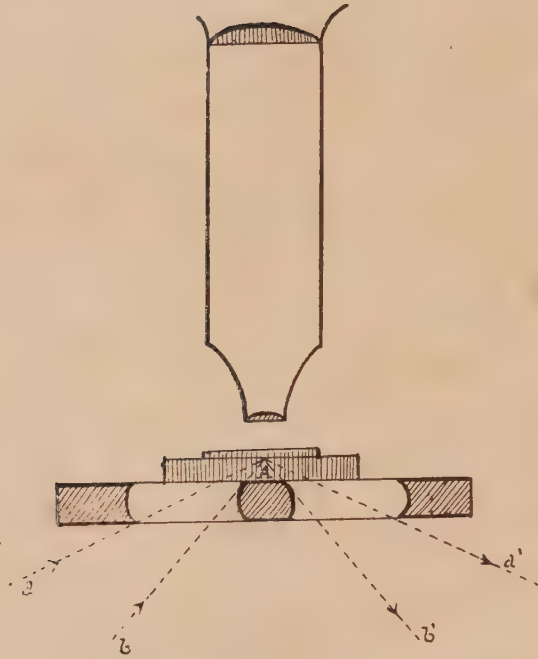
sa surface des rayons dont une partie pénètre par le microscope jusqu'à l'œil de l'observateur, qui aperçoit la particule telle qu'elle est dans la nature, aux dimensions près.



Particule ultra-microscopique P rendue lumineuse par elle-même grâce à l'éclairage oblique.

Fig. 4

Supposons par contre que le rayon lumineux arrive en une partie A de la préparation optiquement vide (c'est-à-dire ne renfermant aucune particule) (fig. 3 et fig. 5), cette portion restera obscure, car le rayon se réfléchira sans éclairer de particule.



Rayons lumineux arrivant en une partie optiquement vide A de la préparation.

Fig. 5

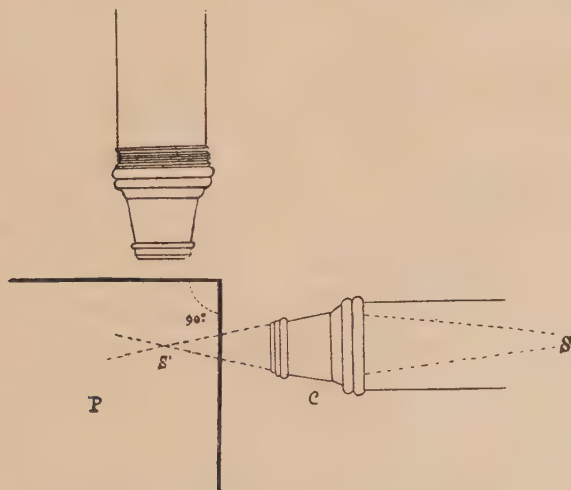
A l'ultra-microscope on voit donc des particules brillantes sur fond noir.

Nous allons donner maintenant une vue schématique de différents appareils :

Le principe de l'appareil de Siedentopf et Zsigmondy (fig. 6), qui a été construit pour l'examen de verres colorés et de liquides, consiste à recevoir sur la face plane d'un prisme droit P, perpendiculaire à celle sur laquelle porte l'examen, un faisceau intense

de lumière latérale. Grâce à un condenseur de lumière C, la partie la plus étroite et la plus intense du faisceau, qui est l'image S' de la source lumineuse S, se trouve sous l'objectif du microscope à un endroit qui correspond à la mise au point et qui, grâce à certains dispositifs, est réduite à des dimensions convenables. Une modification d'objectif permet également d'éviter les rayons parasites.

Dans un second appareil, Siedentopf, modifiant son système d'éclairage, obtint un dispositif permettant



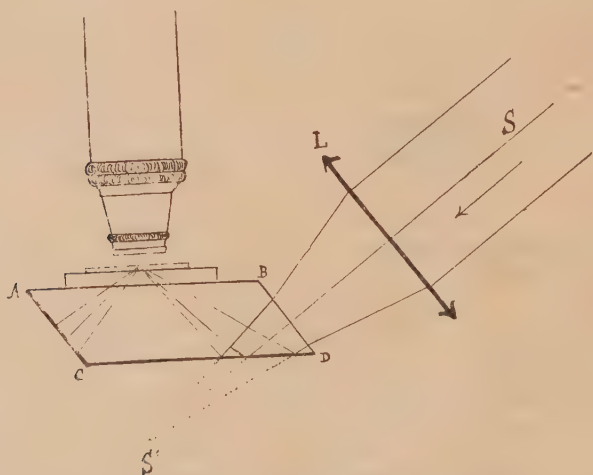
Principe de l'appareil de Siedentopf et Zsigmondy.

Fig. 6

l'observation des particules ultra-microscopiques dans les préparations ordinaires.

L'appareil de Cotton et Mouton (fig. 7) est plus simple, mais ne permet pas l'emploi de l'immersion. Il comprend un parallélépipède oblique à base rectangle

ABCD, de 0 m. 01 d'épaisseur. Un appareil d'éclairage S (source) L (lentille), placé devant le microscope, envoie un faisceau lumineux perpendiculaire à la face BD ; ce faisceau se réfléchit totalement sur la face CD, traverse le bloc de verre et la préparation qui en est séparée par une goutte d'huile de cèdre (qui a le même indice de réfraction) et, au contact de l'air, se réfléchit totalement en bas. Le dispositif est tel que l'image S' de la source de lumière vient se former dans le liquide à observer, sur le prolongement de l'axe du microscope.

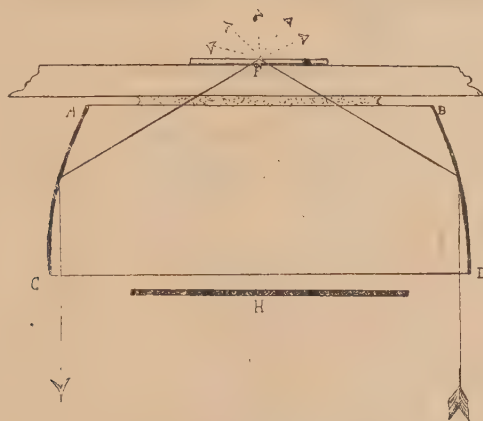


Principe de l'appareil de Cotton et Mouton:

Fig. 7

Dans l'appareil de Zeiss, on obtient l'éclairage latéral grâce à un condensateur parabolique ABCD (fig. 8). Les rayons parallèles à l'axe de la parabole se réfléchissent et viennent converger au foyer F de celle-

ci qui correspond à la préparation ; là, au contact de l'air, les rayons se réfléchissent totalement en bas. L'image de la source lumineuse vient donc se former au niveau du liquide à observer, c'est-à-dire au foyer de la parabole. Le diaphragme H arrête la plupart des rayons.



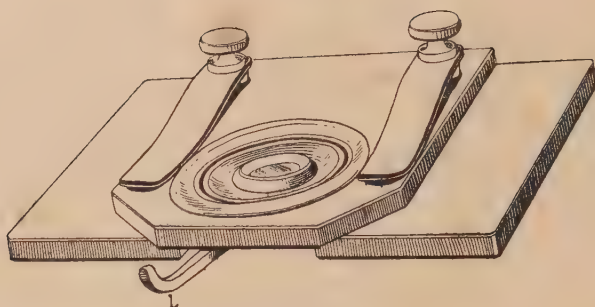
Principe de l'appareil de Zeiss.

Fig. 8

Nos propres examens ont été faits avec un microscope de Leitz, un banc optique de Cogit et un condensateur de Leitz :

Le banc optique (fig. 9) donne une installation stable ; il comprend, fixées à distance convenable sur une planche, une lampe à trois filaments d'amiante d'une force éclairante de 500 bougies, une lentille convergente et une planchette mobile dans deux directions destinée à recevoir le microscope.

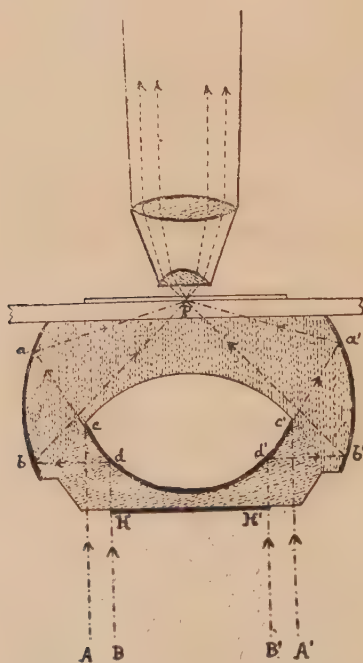
Le condensateur sphérique de Leitz (fig. 10) est monté dans une platine carrée qui se fixe sur celle du microscope.



Condensateur de Leitz

Fig. 10

Il renferme (fig. 11) deux surfaces réfléchissantes argentées, l'une interne convexe $cd\ c'\ d'$ et l'autre externe concave $ab\ a'\ b'$.



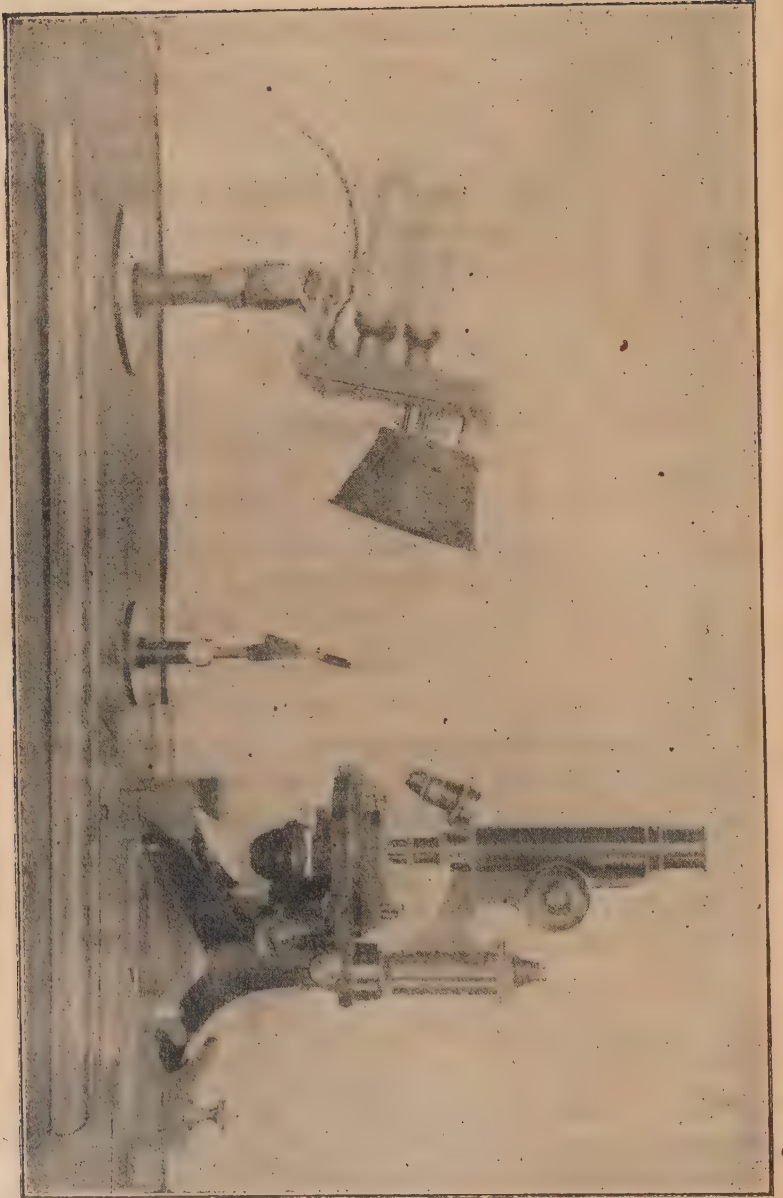
Marche des rayons dans le condensateur de Leitz.

Fig. 11

Un diaphragme central $H H'$ intercepte une partie des rayons, afin de rendre l'éclairage annulaire.

La figure 11 montre que les rayons A et B , A' et B' sont des rayons limites ; ils se réfléchissent suivant aP et bP , $a'P$ et $b'P$, dont les ouvertures numériques sont telles qu'elles permettent de concentrer sur la préparation une quantité très considérable de lumière ; une récente amélioration dans la construction a permis d'obtenir la coïncidence très exacte des rayons au foyer P ; les particules sont donc éclairées de façon très intense. Le condensateur est aussi muni d'un levier L (fig. 10) qui sert à la mise au point dans l'axe optique.

Mise en marche de l'appareil : L'obscurité étant obtenue, on fait passer le courant et on chauffe les filaments d'amiante (au moyen d'une lampe à alcool par exemple) ; ces filaments s'allument. Puis on place le microscope sur la planchette mobile, après l'avoir débarrassé de son condensateur Abbe et avoir sorti de l'axe optique le diaphragme iris qui se trouve sous la platine. On incline alors la lampe et la lentille du banc optique de façon à recevoir l'image nette des filaments de la lampe sur le miroir du microscope qu'on déplace à cet effet ; il vaut mieux, surtout au début, recevoir cette image sur une feuille de papier, afin de repérer l'endroit où doit se trouver le miroir. Puis, après s'être assuré, au moyen d'un oculaire (n° 1 par exemple) et d'un objectif (n° 2 par exemple) faibles, qu'on a l'impression d'une lumière éblouissante, on place le condensateur sur la platine du microscope, le levier tourné vers l'observateur ; on doit chercher, en



élevant ou en abaissant l'objectif, à apercevoir bien nettement et bien au centre du champ visuel, deux petits cercles concentriques gravés à la surface du condensateur ; quand ce résultat est obtenu, l'axe du microscope correspond à celui du condensateur et on n'a plus qu'à fixer ce dernier à l'aide de valets.

On peut observer avec des objectifs à sec, de préférence avec les forts ; il est plus avantageux d'employer un objectif à immersion contenant un diaphragme destiné à intercepter les rayons qui, malgré les perfectionnements apportés au condensateur, pourraient venir directement de la source lumineuse. L'examen à l'immersion présente un double avantage : en effet, il est démontré qu'il n'y a pas lieu de tenir compte en ce cas de l'épaisseur des lamelles et il est évident qu'on obtient plus de clarté, car on évite, grâce à la couche d'huile, toute perte de lumière par réflexion à la surface de la lamelle et sur la lentille frontale de l'objectif.

Les lames, les lamelles et toutes les pièces des instruments dont on se sert doivent être rigoureusement propres. La préparation, point important, doit être aussi mince que possible, sans cela on est gêné par les reflets des parties qui se trouvent au-dessus ou au-dessous du plan visuel ; on arrive à obtenir, par habitude, une épaisseur convenable par pression appropriée d'une simple gouttelette du liquide à examiner ; il faut éviter cependant de trop appuyer sur la lamelle pour ne pas désagréger les globules. Certains auteurs prétendent en effet que les hémokonies sont précisé-

ment des granulations intracellulaires mises en liberté par éclatement des leucocytes.

On fait ensuite tomber une goutte d'huile de cèdre très pure sur la partie centrale du condensateur et une autre sur la partie de la lame qui doit y reposer ; de la sorte, en mettant la lame en place, les deux gouttes se rejoignent et l'interposition de bulles d'air est évitée.

Une troisième goutte d'huile est alors placée sur la lamelle et on observe à l'immersion, l'ensemble constitué par la lame, la lamelle et l'huile formant un seul milieu, que les rayons traversent parallèlement à l'incidence qu'ils ont à leur entrée. La mise au point s'obtient en abaissant l'objectif avec précaution et en faisant varier au besoin le levier du condensateur jusqu'à ce qu'on aperçoive les particules lumineuses se détachant sur le fond obscur.

L'intervalle de temps qui doit s'écouler entre la prise de sang et l'examen de la préparation ne peut être fixé d'une façon précise ; il dépend des circonstances ; en tous cas, on a avantage à le rendre le plus court possible.

Il importe, en effet, d'éviter la coagulation commençante, la fibrine pouvant masquer certains éléments et donner une apparence fausse ; signalons à ce propos certaines ultra-particules en forme d'haltère qui proviennent de la fibrine.

S'il reste un peu d'alcool sur les lames, la coagulation est hâtée ; avec des lames très propres et bien sèches, on peut attendre un peu plus longtemps ; nous avons d'ailleurs remarqué dans

nos expériences qu'on n'observe aucune modification avant un quart d'heure. Il faut aussi tenir compte de la chaleur à laquelle est exposée la préparation placée devant la lampe ; outre l'influence qu'elle a sur la coagulation, elle amène des modifications dans la forme et le nombre des ultra-particules, sans qu'il soit possible de donner, quant à présent, une explication bien nette de ce phénomène.

Il convient aussi d'examiner la préparation en divers endroits et de choisir les parties relativement stables de préférence à celles où se produisent des courants (fig. 12) ; les hémokonies, entraînées en nombre beaucoup plus considérable, y donnent, en effet, lieu à des erreurs d'appréciation.



Courants d'hémokonies

Fig. 12

Ces erreurs se produisent aussi si on examine des champs qui ne sont pas nettement éclairés, beaucoup d'ultra-particules échappant alors à l'observation.

Une question se pose maintenant : comment apprécier le nombre des hémokonies ?

On a vu que pour y arriver, Neumann avait fixé trois degrés pour son œil : Peu — Moyennement — Abondamment. L'éducation de son impression visuelle se faisant plus précise par l'exercice, cette échelle lui parut suffisante pour ses expériences. Mais il y a là un facteur individuel qui rend la numération imprécise : s'il s'est écoulé un certain laps de temps entre les séries d'expériences, l'impression peut ne plus être la même ; ce qui est peu pour un observateur peut être plus considérable pour un autre ; il est enfin impossible de définir ce que Neumann appelle peu ou beaucoup. De plus, cette échelle à trois degrés est insuffisante pour les cas où une petite variation, néanmoins très appréciable, est intéressante à signaler, comme par exemple dans les expériences répétées où des points de repère nombreux sont nécessaires (1).

Nous allons exposer, en les critiquant, quelques procédés différents :

1° La photographie instantanée permet de fixer l'image d'un champ microscopique, mais elle nécessite une installation assez coûteuse, encombrante et des manipulations nombreuses, peu pratiques pour les examens multipliés ; elle présente aussi l'inconvénient

(1) Cette critique s'applique aussi à l'échelle de Leva.

de ne pouvoir être appliquée qu'à des particules ayant au moins $1/2 \mu$, les plus petites n'impressionnant pas la plaque sensible.

2° Le docteur Comandon a employé un procédé ingénieux en cinématographiant les préparations de sang sur des films quadrillés : en faisant la numération sur un grand nombre de ces films, on peut établir une moyenne suffisante ; mais les mêmes objections se retrouvent encore ici.

3° Nous avons songé à utiliser des lames préalablement quadrillées ou des cellules analogues à celles de l'hématimètre de Malassez, mais nous n'avons pas eu de résultat satisfaisant à cause du mouvement incessant des hémokonies.

4° Nous avons aussi essayé d'employer l'oculaire d'Ehrlich. On sait que cet appareil sert à déterminer la proportion numérique des globules sanguins dans les préparations sèches colorées. Un diaphragme quadrangulaire pouvant s'ouvrir et se fermer à volonté au moyen d'un bouton est monté dans un oculaire n° 2. L'un des côtés de ce diaphragme porte des encoches qui le divisent en quatre parties égales, de sorte que le diaphragme, suivant qu'il est ouvert en entier ou seulement aux trois-quarts, à la moitié ou au quart, donne des carrés dont les différentes grandeurs sont entre elles comme 16, 9, 4, 1.

Mais le plus petit carré est encore trop grand et on a trop d'hémokonies à compter. Nous avons alors pensé à fermer encore le diaphragme de façon à obtenir un champ dans lequel tient exactement un globule

rouge formant point de repère : l'ouverture ainsi obtenue est encore trop grande.

5° Dans le même ordre d'idées, le travail de M. Perrin, professeur de chimie physique à la Sorbonne, sur la répartition des grains microscopiques dans une émulsion, nous a suggéré la méthode suivante :

On place dans une cuve cylindrique plate de 1/10 de millimètre de hauteur une goutte de sang et on l'aplatit par une lamelle qui ferme complètement la cuve (dispositif réalisé par la cellule Zeiss dans la numération des globules sanguins) ; ou bien on se contente d'une préparation d'une goutte de sang écrasée entre lame et lamelle ordinaires. Puis on réduit le champ d'observation par l'interposition, dans le plan focal de l'oculaire, d'une rondelle de clinquant percée d'un petit trou rond de diamètre connu.

On aperçoit ainsi les particules en petit nombre à un moment précis dans un même volume et sur une tranche horizontale d'environ un micron d'épaisseur avec la cellule Zeiss ; avec la préparation ordinaire, on ne voit également que peu de corpuscules et il suffit de ne compter que ceux qui sont nettement réfringents et perceptibles, car ils ne forment qu'une tranche dont l'épaisseur est également d'un micron environ. En faisant un millier de lectures, peut-être un peu moins parfois, chacune sur des parties différentes de la préparation et en ayant soin d'opérer toujours avec la même intensité de source lumineuse, on obtient des nombres dont on peut tirer une moyenne suffisante.

Le procédé de M. Perrin ou celui de l'oculaire d'Ehr-

lich présentent l'avantage de ne faire porter, dans chaque lecture, la numération que sur un nombre restreint de particules, mais ils ne sont pratiques que pour des corpuscules plus gros que les hémokonies ; on peut compter ces dernières quand elles sont en nombre moyen (cinq ou six au maximum), mais la chose devient impossible quand elles sont nombreuses, ce qui est fréquent dans les examens de sang ; de plus, leur mouvement incessant les fait sortir trop rapidement du champ et les bords de ce dernier ainsi limité sont peu nets, ce qui amène des erreurs dans la numération.

Un pareil procédé serait en outre très long à appliquer pour la numération des hémokonies d'une seule préparation et on sait que cette dernière se modifie assez rapidement, surtout sous l'action de la chaleur.

Enfin des lectures aussi nombreuses dans le cas d'examens multiples à court intervalle sont aussi un inconvénient, auquel il faut ajouter l'extrême clarté qui fatigue beaucoup la vue.

6° Nous terminons par l'exposé de la méthode à laquelle nous nous sommes arrêtés : elle nous a permis de nous rendre nettement compte de toutes les variations de nombre des hémokonies.

Nous avons dessiné dix cercles de 0 m. 04 de diamètre ; chacun d'eux renferme des points représentant les petites et les grosses hémokonies vues à l'ultra-microscopé avec l'oculaire n° 4 que nous avons toujours systématiquement employé. Les cercles renferment respectivement en hémokonies les nombres suivants, dont chacun est le double de celui qui le précède :

1 2 4 8 16 32 64 128 256 512

On voit, par un calcul simple, que ces nombres sont représentés par la progression géométrique suivante :

$2^0 \quad 2^1 \quad 2^2 \quad 2^3 \quad 2^4 \quad 2^5 \quad 2^6 \quad 2^7 \quad 2^8 \quad 2^9 \quad (1)$

Pour la commodité de la notation, nous avons numéroté ces figures de 0 à 9, ainsi que le montre la planche ci-contre (*Pl. n° 1*). Ce mode de numération présente l'inconvénient de faire commencer l'échelle par le n° 0, qui correspond à une hémokonie ; nous l'avons cependant adopté afin de faire coïncider les numéros de chaque cercle avec l'exposant du chiffre 2 relatif au nombre des hémokonies dans ce cercle : ainsi le n° 5 de notre planche renferme 32 hémokonies, c'est-à-dire 2^5 . Nous avons donné à chaque examen le numéro de la figure qu'il paraissait représenter : n° 5 d'hémokonies par exemple pour le champ répondant à la figure n° 5. Quand le champ observé paraissait donner une image intermédiaire à deux figures de la planche, n° 5 et n° 6, par exemple, nous avons employé la notation 5 1/2. Chaque préparation a été examinée en plusieurs endroits différents et notre impression a été souvent contrôlée par un autre observateur.

Nous reproduisons sur les figures 13 et 14 l'aspect de deux préparations de sang dont le nombre d'hémokonies peut être caractérisé respectivement par les numéros 2 1/2 et 6.

(1) On sait que la puissance zéro (a^0) est égale à 1, donc $2^0 = 1$. Rappelons aussi que $2^1 = 2 \times 1$; que $2^2 = 2 \times 2 \times 1$; que $2^3 = 2 \times 2 \times 2 \times 1$, etc.



N° 0. — 1 Hémok (2°)



N° 1. — 2 Hémok (2°)



N° 2. — 4 Hémok (2°)



N° 3. — 8 Hémok (2°)



N° 7. — 128 Hémok (2°)



N° 6. — 64 Hémok (2°)



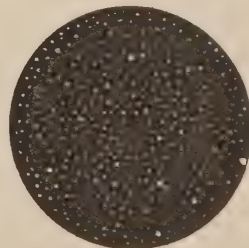
N° 5. — 32 Hémok (2°)



N° 4. — 16 Hémok (2°)



N° 8. — 256 Hémok (2°)

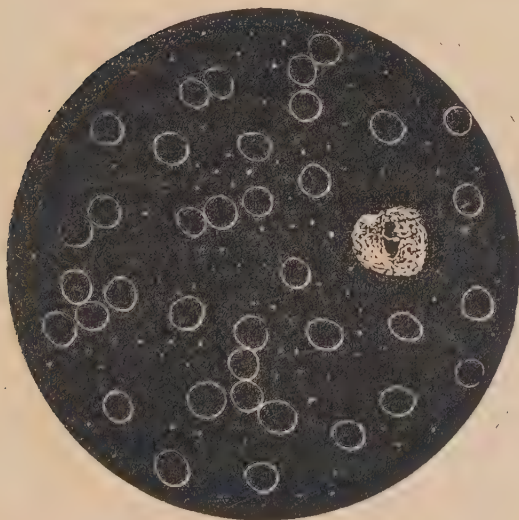


N° 9. — 512 Hémok (2°)



Préparation de sang, hemokonies n° 2 12

Fig. 13



Préparation de sang, hemokonies n° 6

Fig. 14

Nous devons ici mettre le lecteur en garde contre une double erreur d'interprétation :

Il est d'abord bien entendu que chaque figure ne représente pas tout le champ, mais la partie centrale de la préparation ; si nous n'avons pas construit les cercles d'un diamètre égal à celui du champ, c'est que les parties périphériques de ce dernier sont toujours un peu confuses, alors que le centre est parfaitement net.

En second lieu, il faut observer que les nombres d'hémokonies caractérisées par les numéros 0 à 9 ne sont pas proportionnels à ces numéros : ainsi le champ n° 7 (128 hémokonies) en renferme deux fois plus que le n° 6 (64 hémokonies), quatre fois plus que le n° 5 (32 hémokonies) et seize fois plus que le n° 3 (8 hémokonies) ; remarquons encore, au sujet des fractionnements, que le n° 2 $1/2$ (intermédiaire entre 4 et 8 hémokonies) indique une différence bien plus petite avec les numéros 2 et 3 que le n° 7 $1/2$ (intermédiaire entre 128 et 256 hémokonies) avec les numéros 7 et 8. Pour mieux faire comprendre le sens de la méthode, nous avons ajouté à la planche n° 1 une échelle dont les degrés correspondent exactement aux nombres des hémokonies de chaque cercle : pour des raisons d'ordre pratique, cette échelle ne dépasse pas le n° 6 de notre planche ; elle nous a servi à la construction des courbes résumant certains résultats expérimentaux que l'on trouvera plus loin.

Nous n'avons pas cru devoir adopter une progression des hémokonies de 10 en 10, afin de ne pas avoir

une échelle d'une longueur vraiment inutile en pratique.

Cette méthode a l'avantage de représenter tout ce que l'on peut voir, depuis le manque d'hémokonies jusqu'à leur maximum. Dans les premiers degrés, il est facile de compter les hémokonies, qui sont peu nombreuses dans le champ et en comparant à la planche on obtient une analogie très exacte ; dans les autres, les intervalles entre deux cercles sont assez considérables pour écarter toute hésitation touchant l'analogie de ce que l'on observe avec le numéro correspondant de la planche et pour mettre d'accord des observateurs différents. Les fractionnements sont suffisants pour rendre compte des variations moins importantes, mais inéressantes à signaler parfois.

Les autres méthodes exposées peuvent avoir leur utilité dans certains cas, d'autres seront peut-être trouvées, plus précises ou plus simples : celle que nous avons employée nous a donné, malgré ses imperfections, une approximation qui nous a paru fort suffisante dans tous nos examens et ceux-ci, même multipliés, n'en ont subi aucune complication.

CHAPITRE TROISIÈME

Recherches personnelles sur les Hémokonies

Nous allons exposer dans ce chapitre les diverses recherches que nous avons personnellement effectuées au sujet de la variation du nombre des hémokonies, d'abord sous l'action de l'alimentation et d'agents divers, ensuite chez les enfants à l'état sain et à l'état pathologique, en dernier lieu chez les adultes à l'état pathologique. Nous y avons ajouté une expérience faite sur un chien, destinée à nous montrer si la suppression de la sécrétion pancréatique, en altérant la digestion des graisses, n'influerait pas sur le nombre des hémokonies du sang.

Nous avons cherché à nous rendre compte des variations que pouvait subir le nombre des hémokonies avec l'alimentation hydro-carbonée, albuminoïde, grasseuse et pendant le jeûne : au cours de ces observations, nous avons été amené à nous occuper des mo-

difications présentées par le sang prélevé dans différents vaisseaux ainsi que de l'action de la chaleur, des rayons X et de différentes substances. Ces recherches ont porté sur les hommes et sur les animaux.

I. — RECHERCHES SUR L'EFFET DE L'ALIMENTATION

Nous avons d'abord employé des poids égaux d'aliments.

a) Comme aliment hydro-carboné, nous avons choisi le miel très pur qui renferme (Prof. Roger, Alimentation et Digestion) beaucoup d'hydrates de carbone, très peu d'albumine et pas de graisse. Deux sujets absorbèrent ensemble, en un seul repas, chacun 200 grammes de miel avec une quantité de pain négligeable et un peu de thé.

Examen d'hémokanies

	Sujet A	Sujet B
Avant le repas.....	n° 1	n° 1
1 heure après le repas.....	n° 2	n° 2
2 heures après le repas....	n° 2 $\frac{1}{2}$	n° 2
3 heures après le repas.....	n° 2 $\frac{1}{2}$	n° 1
4 heures après le repas.....	n° 2	n° 1
5 heures après le repas....	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 1

On voit que la variation du nombre des hémokanies fut insignifiante. Nous avons d'ailleurs obtenu des résultats analogues en réalimentant avec de l'eau très sucrée de petits rats inanitiés.

b) L'aliment protéique choisi fut la viande de bœuf maigre qui contient (Prof. Roger, *ibidem*) un peu de graisse et pas d'hydrates de carbone. Deux sujets absorbèrent chacun 200 gr. de cette viande, simplement grillée, avec du pain en quantité insignifiante et un peu de thé.

Examen d'hémokonies

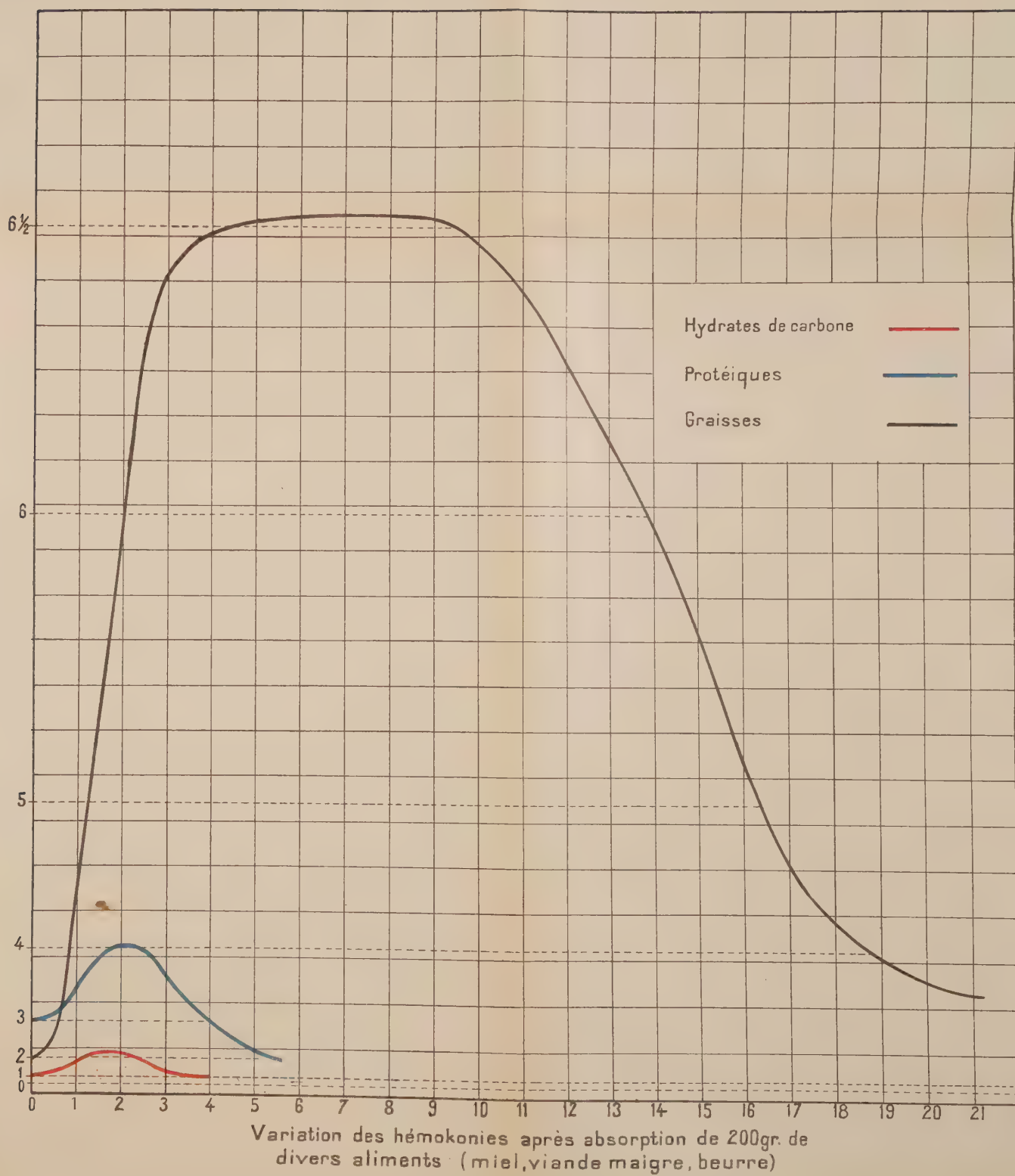
	Sujet A	Sujet B
Avant le repas.....	n° 2	n° 3
1 heure après le repas....	n° 2 $\frac{1}{2}$	n° 3 $\frac{1}{2}$
2 heures après le repas....	n° 3 $\frac{1}{2}$	n° 4
3 heures après le repas....	n° 3	n° 3 $\frac{1}{2}$
4 heures après le repas....	n° 2	n° 3
5 heures après le repas.....	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 2

On remarque ici une augmentation appréciable du nombre des hémokonies, mais les taux atteints ne sont pas très élevés.

Il paraît rationnel d'admettre que la presque totalité de l'augmentation constatée a pour origine la graisse contenue dans la viande, graisse dont on ne peut se débarrasser que partiellement. Nous reviendrons d'ailleurs un peu plus loin sur cette question.

c) Comme aliment gras, nous avons employé le beurre qui contient (Prof. Roger, *ibidem*) des quantités négligeables d'hydrates de carbone et d'albumine. Chacun des deux sujets en absorba 200 gr. avec très peu de pain et du thé.

PLANCHE II.



Examen d'hémokonies

	Sujet A	Sujet B
Avant ingestion.....	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 2
Une demi-heure après ingestion	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 2 $\frac{1}{2}$
1 heure après ingestion.....	n° 3 $\frac{1}{2}$	n° 4 $\frac{1}{2}$
2 heures après ingestion.....	n° 5	n° 6
3 heures après ingestion.....	n° 5 $\frac{1}{2}$	n° 6 $\frac{1}{2}$
4 heures après ingestion.....	n° 6	n° 6 $\frac{1}{2}$
5 heures après ingestion.....	n° 6	n° 6 $\frac{1}{2}$
6 heures après ingestion.....	n° 6	n° 6 $\frac{1}{2}$
7 heures après ingestion.....	n° 6	n° 6 $\frac{1}{2}$
8 heures après ingestion.....	n° 6	n° 6 $\frac{1}{2}$
9 heures après ingestion.....	n° 6	n° 6 $\frac{1}{2}$
10 heures après ingestion.....	n° 6	n° 6 $\frac{1}{2}$
14 heures après ingestion.....	n° 5	n° 6
17 heures après ingestion.....	n° 4	n° 4 $\frac{1}{2}$
20 heures après ingestion.....	n° 3	n° 3 $\frac{1}{2}$

Ici, le nombre des hémokonies augmente plus rapidement, atteint des taux plus élevés que partout ailleurs et s'y maintient aussi bien plus longtemps : Ces faits ont été encore mis en évidence en réalimentant au lait de jeunes rats préalablement inanitiés : ils présentèrent des variations d'hémokonies allant du n° 1 $\frac{1}{2}$ aux n° 6 et 7 peu de temps après la prise de lait.

Nous résumons les résultats précédents sous forme de courbes (Pl. II), qui permettent toujours une interprétation et une comparaison plus faciles. Pour les construire, nous portons les temps en abscisses et les quantités d'hémokonies en ordonnées, en nous conformant à l'échelle annexée à la planche n° 1.

Le simple examen de ces courbes, qui ont été établies

pour le sujet B seulement, montre l'influence prépondérante de la graisse sur le nombre des hémokonies.

Nous avons ensuite fait, dans les mêmes conditions, une nouvelle série d'observations, mais cette fois avec des quantités isodynamiques des différents aliments, calculées d'après le Professeur Roger (*ibidem*) :

a) L'absorption par chacun des deux sujets de 135 grammes de miel pur n'amena, comme précédemment, que des variations insignifiantes dans le nombre des hémokonies ; les chiffres et la courbe sont sensiblement identiques à ceux de la première observation.

b) L'absorption de 400 gr. de viande de bœuf maigre par chacun des deux sujets donna les résultats suivants :

Examen d'hémokonies

	Sujet A	Sujet B
Avant le repas.....	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 1 $\frac{1}{2}$
1 heures après le repas....	n° 3	n° 3 $\frac{1}{2}$
2 heures après le repas....	n° 4	n° 4
3 heures après le repas....	n° 4	n° 4 $\frac{1}{2}$
4 heures après le repas....	n° 4	n° 4 $\frac{1}{2}$
5 heures après le repas....	n° 3 $\frac{1}{2}$	n° 4 $\frac{1}{2}$
6 heures après le repas....	n° 3	n° 4
7 heures après le repas....	n° 2	n° 3 $\frac{1}{2}$
9 heures après le repas....	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 2

En comparant cette observation à celle qui a porté sur l'absorption de 200 gr. de viande seulement, on remarque qu'ici le nombre des hémokonies augmente

très nettement et atteint des chiffres plus élevés, qui restent néanmoins moyens. Or la viande contient une quantité de graisse dont on ne peut se débarrasser qu'en partie et qui varie (Prof. Roger, *ibidem*) de 17,4 à 54,1 pour 1000. Cette graisse suffit à expliquer, croyons-nous, la majeure partie de l'augmentation du nombre des hémokonies.

A l'appui de cette opinion, nous donnons les résultats que nous avons obtenus en faisant ingérer à un sujet 8 gr., puis une autre fois 15 gr. de beurre seulement sur très peu de pain, avec un peu de thé ; les quantités ingérées (8 gr. et 15 gr.) correspondent en moyenne à ce que 200 gr. et 400 gr. de viande maigre peuvent respectivement contenir de graisse :

Examen d'hémokonies

Avant ingestion de 8 gr. de beurre.....	n° 2
Une $\frac{1}{2}$ heure après ingestion de 8 gr. de beurre.....	n° 3 $\frac{1}{2}$
1 heure après ingestion de 8 gr. de beurre....	n° 3 $\frac{1}{2}$
2 heures après ingestion de 8 gr. de beurre....	n° 3
3 heures après ingestion de 8 gr. de beurre....	n° 2 $\frac{1}{2}$

Examen d'hémokonies

Avant ingestion de 15 gr. de beurre.....	n° 3
Une $\frac{1}{2}$ heure après ingestion de 15 gr. de beurre.....	n° 4 $\frac{1}{2}$
1 heure après ingestion de 15 gr. de beurre..	n° 4 $\frac{1}{2}$
2 heures après ingestion de 15 gr. de beurre..	n° 3 $\frac{1}{2}$
3 heures après ingestion de 15 gr. de beurre..	n° 3

Ces chiffres, comparés à ceux obtenus dans les deux épreuves d'ingestion de viande, confirment l'hypothèse que nous venons d'émettre. On ne saurait objecter à

cette explication que l'augmentation du nombre des hémokonies pourrait provenir de la transformation des albuminoïdes en graisse, car on sait que celle-ci ne se produit, dans les tissus, qu'au bout d'un temps qui excède de beaucoup la durée de nos observations.

c) L'absorption de 50 gr. de beurre par chacun des deux sujets nous permet de faire les constatations suivantes :

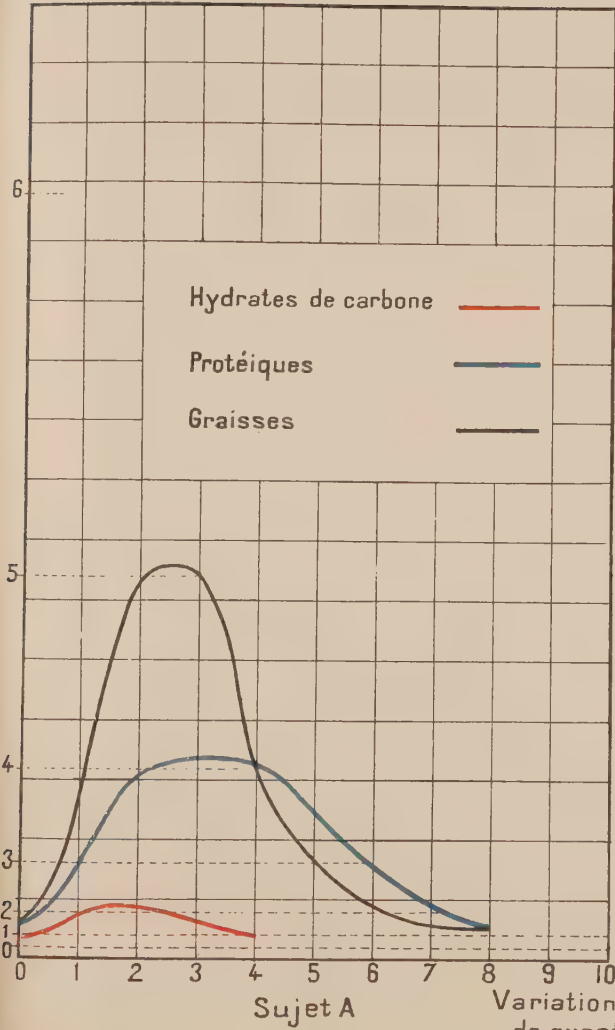
Examen d'hémokonies

	Sujet A	Sujet B
Avant le repas.....	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 2 $\frac{1}{2}$
Une $\frac{1}{2}$ heure après le repas	n° 2 $\frac{1}{2}$	n° 3 $\frac{1}{2}$
1 heure après le repas.....	n° 3 $\frac{1}{2}$	n° 4 $\frac{1}{2}$
2 heures après le repas.....	n° 5	n° 5 $\frac{1}{2}$
3 heures après le repas.....	n° 5	n° 5 $\frac{1}{2}$
4 heures après le repas.....	n° 4	n° 5
5 heures après le repas.....	n° 3	n° 4
6 heures après le repas.....	n° 2	n° 3
8 heures après le repas.....	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 2

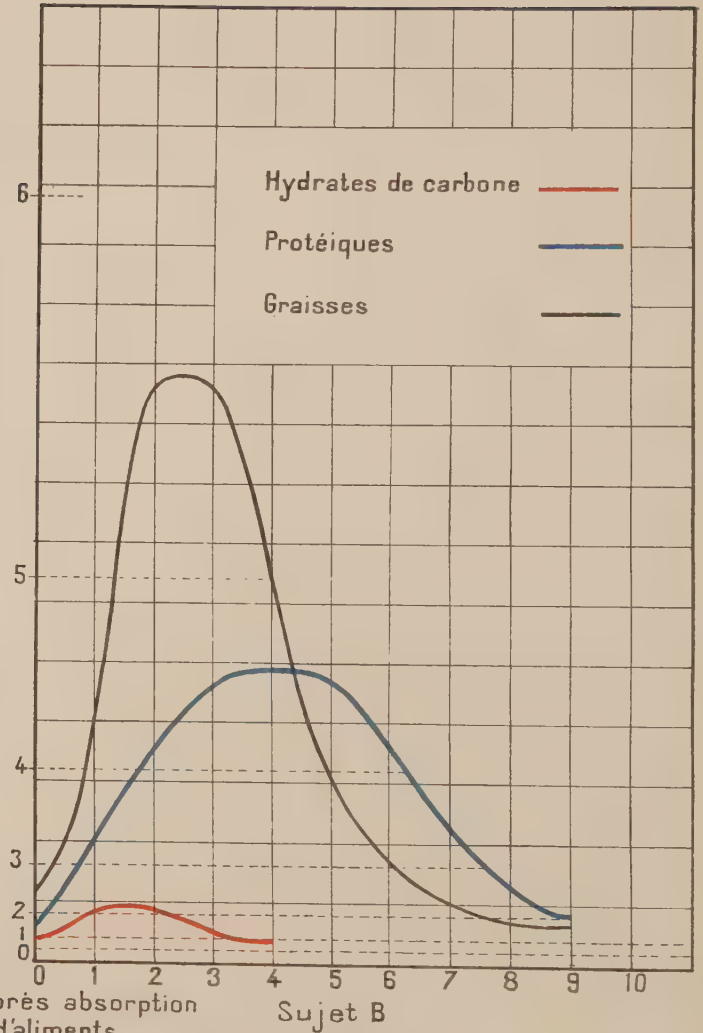
Cette observation vient à l'appui des conclusions exposées plus haut à la suite de l'alimentation grasseuse : mais l'augmentation du nombre des hémokonies est un peu plus lente, les chiffres atteints, bien qu'élevés, le sont moins et se maintiennent moins longtemps : le nombre des hémokonies paraît donc lié à la quantité de graisse ingérée, en tenant compte toutefois du pouvoir absorbant de la muqueuse intestinale, qui n'est pas illimité.

Voici les courbes qui correspondent à ce second cy-

PLANCHE III



Variation des hémokonies après absorption
de quantités isodynamiques d'aliments



cle d'observations (Pl. III) : on remarquera que le sujet B présente des nombres d'hémokonies plus élevés que le sujet A : ce dernier était atteint au moment des expériences de troubles gastro-intestinaux légers, or dans une autre partie de notre travail nous montrons l'influence de ces troubles sur la variation du nombre des hémokonies.

Les résultats obtenus avec des quantités isodynamiques d'aliments confirment donc ceux observés avec des quantités égales en poids et les uns comme les autres montrent que c'est surtout la graisse qui influe sur le nombre des hémokonies.

Mais comment la graisse alimentaire arrive-t-elle à se retrouver dans le sang sous forme d'hémokonies ? La question du passage de la graisse à travers la tunique intestinale n'est pas encore définitivement élucidée ; à côté de la théorie de l'osmose, on peut rappeler le processus envisagé par le Professeur agrégé Jousset (Humeurs opalescentes de l'organisme, 1901) : il pourrait y avoir englobement des particules de graisse émulsionnée par des expansions sarcodiques des cellules de l'épithélium ou par des éléments migrants comme les leucocytes.

Le professeur Gley (Physiologie, 1910) admet aussi le transport par les leucocytes, peut-être des peptones et d'autres matières, en tout cas du fer et de la graisse absorbés. Le docteur Comandon signale également l'intervention possible des globules blancs dans la digestion des graisses.

Le leucocyte, outre son rôle dans la phagocytose, en

aurait donc un autre, tout aussi important, dans la digestion.

A l'appui de cette théorie, signalons les recherches du professeur agrégé Wallich et de Levaditi sur les corpuscules du colostrum (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1905) : ces corpuscules, dont l'origine est soit épithéliale, soit leucocytaire, renferment des gouttelettes de graisse ; en outre, au moment de la montée laiteuse et quand la lactation s'arrête définitivement chez la femme, on remarque dans le lait de nombreux leucocytes, polynucléaires pour la plupart, qui semblent être des agents de résorption : ils se chargent en effet de globules de graisse. Nous avons nous-même observé ces faits à l'ultra-microscope.

Etant donné le rôle que l'on attribue au pancréas dans la saponification des graisses, nous avons voulu voir si une oblitération des canaux excréteurs de cet organe pouvait influencer sur le nombre des hémokonies.

Nous avons pris un chien ; nous lui avons sectionné entre deux ligatures le canal de Wirsung et le canal pancréatique accessoire pour empêcher la perméabilité de se rétablir : les voies biliaires furent laissées intactes. Nous avons examiné avant et après cette opération comment variaient les hémokonies après ingestion d'une même quantité de matières grasses : cette expérience fût faite à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de M. Delzenne, avec l'aide du docteur Pozerski, que nous remercions de son obligeance.

Le chien choisi pesait 15 kilogs ; avant l'opération on lui fit absorber, après diète préalable, 250 gr. de

beurre avec un peu de pain ; les résultats de l'examen du sang furent les suivants :

Examen d'hémokonies avant le repas.....	n° 2
Examen d'hémokonies 1 h. après le repas	n° 3 $\frac{1}{2}$
Examen d'hémokonies 2 h. après le repas	n° 5
Examen d'hémokonies 3 h. après le repas	n° 6 $\frac{1}{2}$
Examen d'hémokonies 4 h. après le repas	n° 6 $\frac{1}{2}$
Examen d'hémokonies 5 h. après le repas	n° 6 $\frac{1}{2}$

Si les hémokonies augmentent ici un peu lentement, cela tient sans doute à ce que chez le chien les aliments séjournent dans l'estomac deux fois plus longtemps que chez l'homme.

Le chien fut opéré quelques jours après dans d'excellentes conditions, les suites furent normales et pendant ce temps la graisse fut, autant que possible, éliminée de l'alimentation. Un jour cependant on ne donna à l'animal que du lait et ses matières, bien mouillées, furent blanches et recouvertes de graisse.

Dix jours après l'opération le chien était revenu à un état satisfaisant : après diète préalable, on lui fit de nouveau absorber 250 gr. de beurre avec un peu de pain et l'examen du sang fut le suivant :

Examen d'hémokonies avant le repas.....	n° 2
Examen d'hémokonies 1 h. après le repas	n° 3 $\frac{1}{2}$
Examen d'hémokonies 2 h. après le repas	n° 5 $\frac{1}{2}$
Examen d'hémokonies 3 h. après le repas	n° 6
Examen d'hémokonies 4 h. après le repas	n° 6 $\frac{1}{2}$

Ces résultats sont sensiblement identiques aux précédents.

Quatre heures après le repas, le chien fut sacrifié : à l'autopsie le pancréas, atrophié, offrait la consistance dure d'un néoplasme et les chylifères étaient en pleine lactescence. Cette dernière constatation vint donc confirmer ce qu'avait fait prévoir l'examen des hémokonies, une certaine quantité de graisse avait passé à travers la tunique intestinale.

Or, pour que les graisses puissent pénétrer dans les vaisseaux, il paraît nécessaire à beaucoup d'auteurs qu'elles soient transformées en glycérine et en acides gras : le suc pancréatique dédoublant les graisses en même temps qu'il les émulsionne, comment dans notre expérience les matières grasses ont-elles pu être absorbées ? Diverses explications peuvent en être fournies :

1° D'après certains auteurs, les glandes du grand cul-de-sac de l'estomac secrètent un ferment qui dédouble les graisses et il ne s'agit pas là d'un ferment refluant du duodénum (Prof. Roger, Digestion et Nutrition, 26^e leçon). Il est vrai de dire que cette opinion a été combattue, notamment par Boldireff qui pense, au contraire, qu'il s'agit là d'un reflux du suc pancréatique, reflux favorisé par l'absorption des graisses.

2° Le suc intestinal contient aussi une lipase : quand on empêche le suc pancréatique du chien d'arriver dans le duodénum, plus de 40 % de la graisse du lait est néanmoins saponifiée (Gley, Physiologie). Quant à l'action des microbes intestinaux, elle paraît peu importante.

3° Lenz ayant lié l'intestin en aval de canaux pan-

créatiques a constaté la lactescence des chylifères après injection de graisse dans une anse intestinale ; il se produirait un phénomène de suppléance : le pancréas continuerait à élaborer de la lipase après la ligature de ses canaux excréteurs et ce ferment arriverait aux glandes intestinales par l'intermédiaire de la circulation (Prof. Roger, *ibidem*).

4° La graisse simplement émulsionnée par la bile traverserait la muqueuse intestinale sans être dédoublée : mais la question est très controversée.

On pourrait objecter à notre expérience que la quantité de graisse ingérée est trop considérable et qu'en en donnant beaucoup moins au chien on aurait peut-être rendu plus appréciable l'insuffisance pancréatique. Nous nous proposons d'ailleurs d'élucider plus tard cette question.

Nous avons également recherché la teneur du sérum en hémokonies : le sang du chien fut centrifugé et le sérum contenait le n° 7 d'hémokonies, nombre supérieur à celui trouvé dans le plasma. Après nouvelle centrifugation du sérum seul, une goutte de celui-ci, prélevée dans la couche tout à fait supérieure du tube, contenait le n° 8 d'hémokonies, alors qu'une autre goutte, prise trois centimètres au-dessous de la surface, ne renfermait que le n° 5 d'hémokonies. Ces dernières ont donc une très faible densité et ceci vient encore à l'appui de leur nature grasseuse.

Nous avons enfin cherché ce que devenaient les hémokonies pendant la diète :

A cet effet deux sujets absorbèrent le matin un repas composé pour chacun de deux œufs coque, de pain, de beurre, de café additionné d'un demi-litre de lait ; puis l'examen de leur sang fut fait d'heure en heure jusqu'au soir, sans qu'ils eussent ingéré quoi que ce fût pendant ce laps de temps.

Voici les résultats obtenus :

Examen d'hémokonies

	Sujet A	Sujet B
Avant le repas.....	n° 2	n° 3
1 heure après le repas.....	n° 3	n° 4
2 heures après le repas.....	n° 4	n° 5
3 heures après le repas.....	n° 5	n° 5 $\frac{1}{2}$
4 heures après le repas.....	n° 5	n° 5 $\frac{1}{2}$
5 heures après le repas.....	n° 5	n° 5
6 heures après le repas.....	n° 4	n° 4 $\frac{1}{2}$
7 heures après le repas.....	n° 3 $\frac{1}{2}$	n° 4
8 heures après le repas.....	n° 3	n° 3 $\frac{1}{2}$
9 heures après le repas.....	n° 2	n° 3
10 heures après le repas.....	n° 2	n° 2 $\frac{1}{2}$
11 heures après le repas.....	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 2

Les deux courbes suivantes résument ces résultats et la même remarque est à faire que plus haut pour le sujet A (Pl. IV).

Des observations furent également effectuées sur des petits rats nourris de pain et de lait : nous les avons aussi mis à l'inanition en faisant, à partir de ce moment et d'heure en heure, la numération de leurs hémokonies. Les résultats obtenus sur deux d'entre eux, qui schématisent nos différentes constatations, sont les suivants :

PLANCHE IV

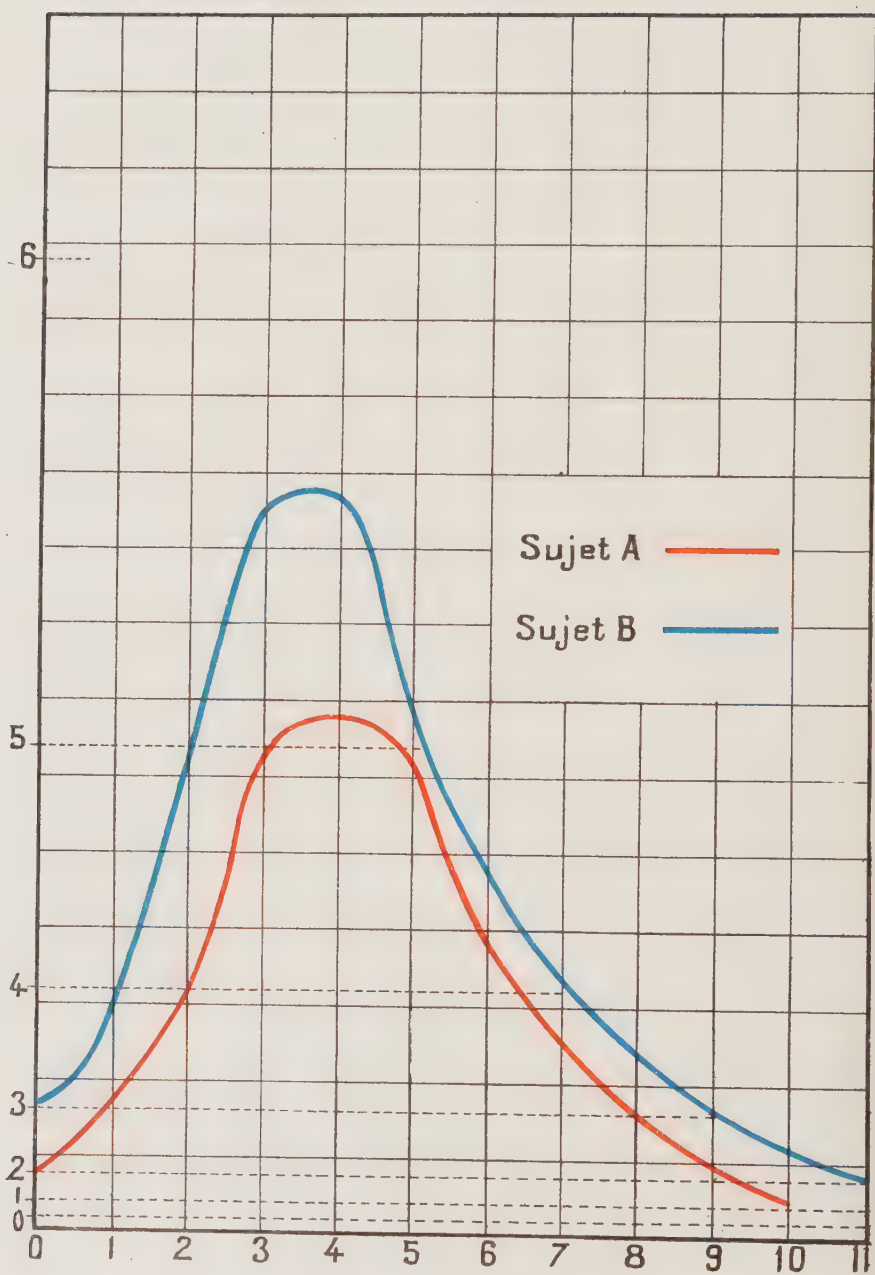
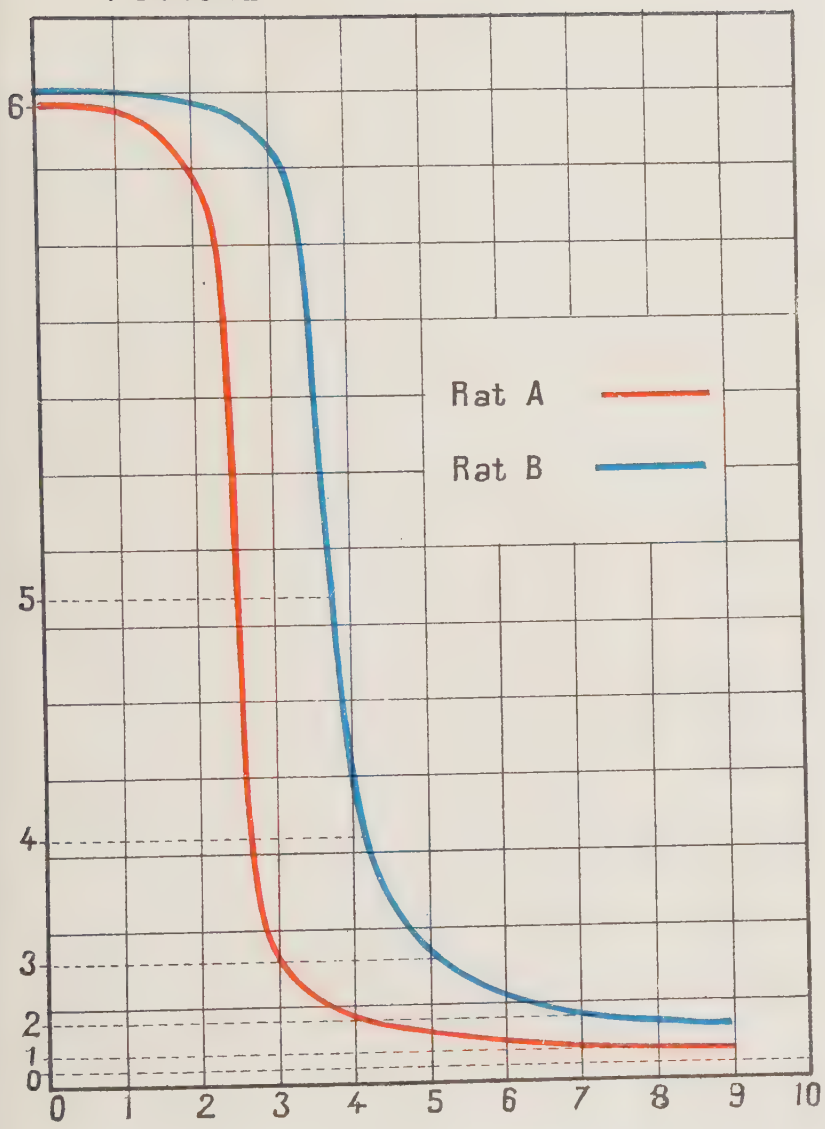


PLANCHE V



Voici encore les courbes correspondant à ces résultats (Pl. V).

Nous avons enfin examiné les hémokonies de sujets soumis à 36 h. de diète hydrique ; voici l'une de ces observations :

Examen d'hémokonies

	Rat A	Rat B
Sur les sujets alimentés.....	n° 6	n° 6
1 h. après la mise à l'inanition	n° 6	n° 6
2 h. après la mise à l'inanition	n° 6	n° 6
3 h. après la mise à l'inanition	n° 3	n° 6
4 h. après la mise à l'inanition	n° 2	n° 4 $\frac{1}{2}$
5 h. après la mise à l'inanition	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 3
6 h. après la mise à l'inanition	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 2 $\frac{1}{2}$
7 h. après la mise à l'inanition	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 2
9 h. après la mise à l'inanition	n° 1	n° 1 $\frac{1}{2}$

Examen d'hémokonies

Au moment de la mise à la diète.....	n° 4 $\frac{1}{2}$
12 heures après la mise à la diète.....	n° 2 $\frac{1}{2}$
15 heures après la mise à la diète.....	n° 2
18 heures après la mise à la diète.....	n° 1 $\frac{1}{2}$
21 heures après la mise à la diète.....	n° 1
36 heures après la mise à la diète.....	n° 1

La diète amène donc une diminution progressive du nombre des hémokonies, mais non leur disparition. D'ailleurs, contrairement à ce qu'avancent MM. Lermierre et Brûlé, aucune observation, dans quelques conditions que ce fût, ne nous a permis de constater dans le sang une absence complète d'hémokonies.

Remarque : Il y a lieu de signaler, en terminant,

que les courbes des planches II, III et IV ont une allure générale assez analogue ; la montée s'y fait plus rapidement que la descente.

Le maximum d'hémokonies est constaté entre 2 h. et 4 h. après l'ingestion de graisse.

II. — RECHERCHES DIVERSES

a) *Variation du nombre des hémokonies dans le sang de différents vaisseaux :*

Nous avons opéré sur plusieurs gros rats adultes nourris de pain, de graines et de lait et sur un lapin nourri de légumes ; nous avons obtenu entre autres les résultats suivants :

- Rat n° 1 : Sang prélevé à la queue : n° $4\frac{1}{2}$ d'hémokonies.
— Sang prélevé dans l'aorte : n° 5 d'hémokonies.
— Sang prélevé dans la veine cave : n° 5 d'hémokonies.
— Sang prélevé dans la veine porte : n° 7 d'hémokonies.
— Sang prélevé dans la veine sus-hépatique : n° $4\frac{1}{2}$ d'hémokonies.

- Rat n° 2 : Sang prélevé à la queue : n° 3 d'hémokonies.
— Sang prélevé dans la veine porte : n° $4\frac{1}{2}$ d'hémokonies.

- Rat n° 3 : Sang prélevé à la queue : n° 3 d'hémokonies.
— Sang prélevé dans l'aorte : n° $3\frac{1}{2}$ d'hémokonies.
— Sang prélevé dans une veine mésentérique : n° 5 d'hémokonies.

Lapin : Sang prélevé dans l'aorte : n° $\frac{1}{2}$ d'hémokonies.

— Sang prélevé dans la veine porte : n° $1\frac{1}{2}$ d'hémokonies.

On voit que dans tous ces cas, et c'était à prévoir, le sang provenant directement de l'intestin (veine porte, veine mésentérique) contient plus d'hémokonies que celui des autres vaisseaux. Cette conclusion vient encore confirmer l'influence de la graisse ingérée sur le nombre des hémokonies.

A ce propos, signalons aussi les nombres relativement moins élevés d'hémokonies que présente le sang du lapin : ils paraissent bien être en rapport avec la nature de son alimentation, nous avons observé la même chose sur des cobayes nourris de légumes.

b) Variation du nombre des hémokonies chez les animaux soumis à l'action de la chaleur.

Nous avons remarqué que la chaleur fournie à un animal jeûnant depuis un certain temps amenait une reprise des mouvements actifs et paraissait produire une augmentation du nombre des hémokonies : en prolongeant cette action, des convulsions apparaissaient et l'animal mourait.

Nous avons exposé à la chaleur de la lampe de l'ultra-microscope une vingtaine de petits rats inanitiés, pendant des temps variables, allant de vingt minutes à trois heures : la température oscilla dans les cages entre 32° et 38° et dans moitié des cas nous avons constaté une augmentation nette du nombre des hémoko-

nies, parfois même considérable, allant par exemple des n° 1 $\frac{1}{2}$ et 2 aux n° 4 $\frac{1}{2}$ et 5.

D'autre part, des souris adultes, inanitiées, mises à l'étuve à 35°, présentèrent les mêmes phénomènes en moins d'une heure ; voici une observation faite parallèlement sur deux d'entre elles :

Examen d'hémokonies

	Souris A	Souris B
Au moment de la mise à l'étuve....	n° 1	n° 1 $\frac{1}{2}$
Un $\frac{1}{4}$ d'heure après la mise à l'étuve	n° 3	n° 3 $\frac{1}{2}$
Une $\frac{1}{2}$ heure après la mise à l'étuve	n° 4	n° 2
1 heure après la mise à l'étuve.....	n° 2 $\frac{1}{2}$	n° 1 $\frac{1}{2}$
1 h. $\frac{1}{2}$ après la mise à l'étuve.....	n° 1 $\frac{1}{2}$	n° 1 $\frac{1}{2}$

Nous n'avons pu nous expliquer à quelles conditions d'expérience étaient dus les cas négatifs à côté des cas très nets. L'interprétation de ces derniers n'est pas facile non plus ; on pourrait penser à trois explications :

1° L'animal inanitié perd de la chaleur : peut-être en le chauffant permet-on à ses différents organes de reprendre un fonctionnement temporairement plus actif et favorise-t-on par ce mécanisme l'utilisation du reste des réserves.

2° La chaleur produisant une accélération des contractions cardiaques, une vaso-dilatation cutanée et une circulation plus rapide, on peut aussi penser que les hémokonies, qui à la suite de l'inanition adhèrent aux parois vasculaires, se trouvent entraînées dans le torrent circulatoire. Il y aurait là un fait comparable à celui qu'on observe avec les globules blancs

qui, dans certaines conditions, semblent disparaître du sang et y reparaître sous l'action de la chaleur.

3° Enfin la chaleur pourrait amener une modification « in vivo » des éléments figurés du sang : des débris cellulaires, des granulations intraleucocytaires se trouveraient mis en liberté dans le plasma. Nous reviendrons ci-après sur cette dernière hypothèse.

c) Variation du nombre des hémokonies dans des préparations de sang soumises à l'action de la chaleur :

Stokes et Weggefath, en exposant pendant une heure une préparation de sang à la chaleur, avaient vu le nombre des hémokonies libres augmenter, les leucocytes avoir des mouvements amiboïdes, leurs granulations entrer en activité et paraître parfois les quitter. Nous avons repris ces expériences.

Nous avons laissé exposées une demi-heure à deux heures à la chaleur de la lampe de notre ultra-microscope des préparations de sang prélevé, à la Clinique Baudelocque, sur des nouveau-nés, dont les globules rouges et blancs sont plus friables. Chaque fois nous avons constaté une augmentation considérable du nombre des hémokonies ; ces observations refaites maintes fois sur des préparations de sang d'adulte nous ont donné les mêmes résultats, avec une augmentation moindre cependant.

Nous avons aussi assisté à la trémulation des granulations intra-leucocytaires et aux mouvements amiboïdes des leucocytes : nous ne décrirons pas en détail leur

marche qui se fait au moyen de pseudopodes lancés en avant et dans lesquels viennent s'amasser les granulations, mais nous avons vu certains leucocytes s'étendre, sous l'action de la chaleur, sur des distances considérables, s'étirer, le pseudopode, rempli de granulations en effervescence, n'étant plus relié au reste que par un pont d'une ténuité extrême donnant l'impression d'une rupture facile ; nous avons observé des petits amas isolés de granulations en essaim paraissant bien être des îlots détachés des leucocytes. Ces phénomènes n'apparaissaient d'ailleurs qu'après un certain temps d'exposition à la chaleur (5 à 30 minutes).

Dans les préparations chauffées de sang de nouveau-né, nous avons vu très distinctement des granulations quitter isolément certains globules rouges porteurs d'hémokonies que nous décrirons plus tard ; nous avons également vu quelques granulations intra-leucocytaires quitter isolément leur cellule : les autres semblaient vouloir s'échapper, mais étaient retenues par une sorte d'attraction ou butaient contre la membrane périphérique.

Ces constatations ont été faites à diverses reprises, non seulement par nous, mais aussi par d'autres observateurs et se sont répétées pour les leucocytes dans des préparations de sang d'adulte chauffées, quoique d'une façon moins nette.

Ces faits paraissent donc confirmer l'hypothèse que nous avons déjà émise : la chaleur semble amener « in vitro » une modification des éléments figurés du sang : des fragments de globules rouges et blancs désagrégés,

des granulations intra-cellulaires peuvent ainsi se trouver mises en liberté dans le plasma : ces dernières peuvent donc, et nous insistons sur ce fait, sous certaines conditions, quitter le leucocyte.

d) Influence des rayons X sur le nombre des hémokonies.

D'après Beaujard (la Radiothérapie dans les leucémies, 1905) on sait que les rayons X provoquent chez l'animal une polynucléose immédiate et passagère, suivie de leucopénie par destruction globulaire.

Le docteur Beaujard nous ayant accueilli dans son service avec une obligeance dont nous lui sommes très reconnaissant, nous avons soumis deux lots, chacun de trois petits rats non alimentés, à l'action des rayons X afin de voir si à la destruction leucocytaire correspondait une augmentation du nombre des granulations libres du sang.

Les six petits rats, présentant le n° 2 d'hémokonies, furent exposés pendant quarante minutes à 4 unités H à une distance de 0 m 25 ; leur sang fut examiné au bout d'une demi-heure, puis d'heure en heure pendant douze heures et le lendemain toute la journée, en continuant le jeûne.

Le n° 2 d'hémokonies se maintint, mais en somme aucune augmentation vraiment appréciable ne fût constatée.

Pensant qu'une seule exposition aux rayons X était peut-être insuffisante, nous avons repris ces recherches, cette fois sur un lapin : cet animal peut être unique-

ment nourri avec des légumes et, comme nous l'avons dit, ne présente en ce cas qu'un nombre très peu élevé d'hémokonies ; toute augmentation tenant aux hémokonies de provenance alimentaire put être ainsi évitée.

Le lapin choisi présentait avant son exposition aux rayons X le n° 1 1/2 d'hémokonies, avec 7.600 globules blancs et 5.460.000 globules rouges.

On l'exposa d'abord pendant cinq jours à 4 unités H, 25 minutes chaque jour, à une distance de 0 m. 28 : le nombre de ses hémokonies ne varia pas.

Pendant les trois jours suivants, il fut placé, 45 minutes chaque jour, à 0 m. 23 : aucune variation encore dans le nombre de ses hémokonies, avec une baisse des globules blancs à 3.600 et 5.000 000 de globules rouges.

Pendant les trois jours suivants, les séances furent de une heure par jour à 0 m. 23 : le onzième jour, les hémokonies atteignirent le n° 2 1/2, avec 800 globules blancs et 5.230.000 globules rouges. Les globules blancs en petit nombre qui avaient gardé leur forme semblaient vidés en partie de leurs granulations, celles qui restaient apparaissaient plus grosses, comme si plusieurs s'étaient soudées en une seule et les mouvements amiboïdes provoqués par la chaleur chez ces globules blancs étaient bien plus lents, le mouvement de trémulation des granulations était très peu accentué. D'autres globules blancs apparaissaient en traînées de dégénérescence et des fragments agglomérés, à granulations soudées, paraissant bien être de provenance leucocytaire, se voyaient isolés de place en place.

L'animal mourut le douzième jour.

Des expositions répétées aux rayons X finirent donc par amener une augmentation du nombre des hémokonies, qu'il est logique d'attribuer, d'après ce qui précède, à des produits de désagrégation globulaire et à des granulations intra-leucocytaires. Cette augmentation n'est pas considérable, il est vrai : peut-être les granulations libres émanées des globules blancs sont-elles en majeure partie dissoutes ou phagocytées avant d'être observées, mais rien ne permet de l'affirmer ; on peut néanmoins penser que ces granulations peuvent être mises en liberté dans le plasma, où elles se retrouvent en petite quantité.

e) Variation du nombre des hémokonies sous l'influence de modifications de la concentration moléculaire et de l'addition de certaines substances.

Rappelons que Stokes et Weggefardth ont étudié l'action sur le sang de l'eau alcoolisée et de l'acide acétique à différentes concentrations ; ils ont observé des mouvements amiboïdes des leucocytes, une trémulation de leurs granulations, avec peut-être aussi la mise en liberté de quelques-unes d'entre elles ; le plasma sanguin était devenu plus riche en hémokonies. Nous avons repris ces observations en les complétant.

Nous avons étudié l'effet sur le sang d'un changement de concentration moléculaire en faisant agir :

- 1° Un sérum hypotonique,
- 2° L'eau distillée pure.

(Nous avons également fait des essais avec un sérum

hypertonique, mais les résultats obtenus ne sont pas assez concluants pour qu'il en soit fait état).

Puis nous avons recherché l'action :

3° De l'eau distillée alcoolisée,

4° Des acides et des bases,

5° De la peptone.

Pour y parvenir, nous avons mélangé intimement dans une pipette volumes égaux de sang et de substance employée et c'est une goutte de ce mélange qui était examinée suivant notre technique ordinaire. Cette série d'observations fut effectuée sur le sang d'un sujet normal.

1° Avec un sérum hypotonique (solution de NaCl à 3 pour mille) les granulations intra-leucocytaires sont animées d'un vif mouvement, paraissent plus espacées dans la cellule : au bout d'un certain temps, quelques-unes ont semblé la quitter.

2° Avec l'eau distillée pure on observe de suite une vive trémulation des granulations dans les leucocytes, dont les mouvements amiboïdes sont prononcés.

3° En additionnant l'eau distillée d'alcool à 90°, à 1 % et 2 %, ces mêmes phénomènes se reproduisent en s'accroissant, à des concentrations plus élevées ils vont en diminuant et beaucoup de leucocytes arrivent même à avoir leurs granulations fixes.

Cependant, en employant l'eau distillée contenant 10 % d'alcool, nous avons pu voir distinctement un assez grand nombre de granulations très mobiles quitter les globules blancs, soit isolément, soit par groupes : quelques-unes de ces cellules se sont même vidées en

partie sous nos yeux. Le nombre des granulations libres était augmenté dans le plasma (*fig. 15 et 16*).



Leucocyte en marche et ilots leucocytaires détachés (i)
Fig. 15



Leucocyte laissant échapper ses granulations.
Fig. 16

Trois heures après, dans une préparation soustraite à l'action de la chaleur, tous les leucocytes étaient aux trois quarts vidés de granulations.

A 15 % et à 25 % les globules blancs étaient figés.

4° *Acide sulfurique.*

A 2 % et au-dessus, tous les éléments sont détruits.

A 1 %, les éléments cellulaires sont seulement figés.

A $\frac{1}{2}$ % et à $\frac{1}{4}$ % les leucocytes ont des mouvements amiboïdes très prononcés et se déforment beaucoup ; leurs granulations remuent activement.

A $\frac{1}{8}$ % et à $\frac{1}{16}$ % les granulations intra-leucocytaires sont en vive effervescence, quelques-unes deviennent nettement libres. Au bout de plusieurs heures, dans une préparation tenue à l'abri de la chaleur, les granulations intracellulaires remuent encore et s'espacent et les leucocytes en contiennent beaucoup moins.

Dans ces derniers cas, le nombre des granulations libres augmente dans le plasma.

Acide azotique.

A 1 %, $\frac{1}{2}$ %, $\frac{1}{4}$ %, les éléments cellulaires sont figés.

A $\frac{1}{8}$ %, trémulation des granulations.

A $\frac{1}{16}$ % et à $\frac{1}{32}$ % vive trémulation des granulations, mouvements amiboïdes rapides et déformations accentuées des leucocytes qui paraissent contenir moins de granulations.

A $\frac{1}{64}$ % la trémulation des granulations est plus vive encore, les granulations sont bien espacées entre elles.

Ici encore le nombre des granulations libres augmente et il semble bien que quelques-unes des granulations intra-cellulaires sont mises en liberté.

Acide acétique.

A 2 % les globules blancs sont figés.

A 1 % des pseudopodes se séparent de certains leucocytes avec sept à huit granulations à leur intérieur ; quelques granulations quittent isolément d'autres globules blancs.

A $\frac{1}{4}$ %, à $\frac{1}{2}$ %, à $\frac{1}{16}$ %, les granulations intra-cellulaires sont en vif mouvement, quelques-unes sont mises en liberté ; on remarque en outre des îlots libres de granulations de provenance leucocytaire et des essaims de granulations libres autour de certains globules blancs.

Le nombre des granulations libres du sang additionné est toujours plus considérable.

Acide oxalique.

A 1 %, à $\frac{1}{2}$ % tous les éléments sont figés, moins cependant avec la seconde concentration.

A $\frac{1}{4}$ %, à $\frac{1}{8}$ %, trémulation vive des granulations intra-leucocytaires, mouvements amiboïdes des leucocytes. Plusieurs heures après, la préparation ayant été soustraite à l'action de la chaleur, les mouvements de trémulation granulaire subsistent mais plus lents, les leucocytes sont immobiles et semblent pour la plupart à peu près vidés de granulations. On observe des groupes isolés de granulations et une augmentation très sensible du nombre des granulations libres en même temps qu'une identité d'aspect de beaucoup d'entre elles avec les granulations intra-leucocytaires.

A $\frac{1}{16}$ % les mêmes phénomènes sont moins accentués.

Potasse.

A 2 % et au-dessus tous les éléments sont dissociés.

A 1 % les granulations ont un très léger mouvement de trémulation.

A $1/2$ % légère trémulation granulaire. On voit très nettement un pseudopode rempli de granulations s'étirer en longueur, le pédicule se rompre et l'îlot être mis en liberté.

A $1/4$ %, $1/8$ %, $1/16$ %, trémulation granulaire plus accentuée et mouvements amiboïdes plus prononcés.

A $1/32$ % les granulations ont de vifs mouvements de trémulation, quelques-unes s'échappent des leucocytes soit en îlots, qui étaient primitivement des pseudopodes en bourgeons, soit individuellement.

A $1/64$ % mêmes phénomènes ; quelques heures après, toujours en évitant la chaleur, de grosses granulations sont observées en essaim, libres, autour de globules blancs désagrégés.

Il y a toujours augmentation du nombre des granulations libres dans le sang.

Soude.

A 2 % et au-dessus, destruction des éléments cellulaires.

A 1 % la destruction est moins complète ; la membrane périphérique des leucocytes paraît détruite, leurs granulations, immobiles, sont nettement séparées entre elles tout en restant groupées.

A $1/2$ %, $1/4$ %, $1/8$ %, $1/16$ %, $1/32$ %, la trémulation des granulations devient de plus en plus active et les mouvements amiboïdes des leucocytes s'accroissent de plus en plus à mesure que la concentration diminue.

A $1/64$ % et à $1/128$ % mêmes phénomènes mais moins accentués. Quatre heures après, dans la préparation laissée à l'abri de la chaleur, quelques leucocytes ont des granulations animées de mouvements lents, mais la plupart d'entre eux sont vides.

Le sang contient aussi un nombre plus élevé de granulations libres.

Il résulte de cette quatrième catégorie d'observations que c'est plutôt avec les solutions assez étendues d'acides et de bases ($1/8$ à $1/32$ % en moyenne) que la trémulation des granulations intra-cellulaires est la plus vive, que les mouvements amiboïdes des leucocytes sont les plus accentués et que la mise en liberté de leurs granulations est la plus manifeste.

5° On sait qu'en ajoutant de la peptone au sang, ce dernier devient incoagulable et que les leucocytes se détruisent rapidement en libérant deux ferments, dont l'un, coagulant, est retenu par le foie et dont l'autre, anti-coagulant, n'est pas arrêté par cet organe. Nous avons voulu voir si à cette leucolyse correspondrait une augmentation du nombre des hémokonies. Le Dr Pozerski a bien voulu nous fournir l'occasion de prélever, à l'Institut Pasteur, du sang sur un chien afin d'observer « in vitro » et « in vivo » l'action de la peptone.

Le chien pesait 12 kilogs, était à jeun depuis 36 heures et présentait le n° 1 $1/2$ d'hémokonies. Une prise de sang fut faite dans la carotide et ce sang fut additionné, « in vitro », d'une quantité égale d'une solution de peptone à 10 % dans de l'eau salée à 9,2 pour mille, isotonique au plasma du chien, afin d'éviter la leucolyse qu'aurait pu produire un sérum non isotonique.

Une goutte de ce sang prélevée cinq minutes après la peptonisation contenait déjà le n° 2 $1/2$ d'hémokonies et de nombreux fragments et îlots leucocytaires.

Les granulations étaient en effervescence dans les leucocytes, ces derniers n'avaient pas de mouvements

amiboïdes, mais se désagrégeaient et se vidaient aussi peu à peu ; on voyait distinctement la mise en liberté de granulations. Cette leucolyse a été suivie pour ainsi dire par étapes.

Nous avons ensuite cherché l'effet de la peptonisation « in vivo » : une certaine quantité de la solution peptonée fut injectée dans une veine et après une courte période d'agitation, le chien s'endormit. Un quart d'heure après un prélèvement de sang fut fait dans la carotide.

Le sang examiné présentait le n° 4 d'hémokonies et les leucocytes avaient à peu près complètement disparu. Or il y a au sujet de cette disparition deux opinions : les uns croient à la simple émigration des globules blancs, les autres croient à une leucolyse. Les faits ci-dessus sont bien en faveur de cette dernière hypothèse.

La leucolyse a donc amené ici une augmentation rapide du nombre des hémokonies et nous avons encore pu voir la mise en liberté successive des granulations intra-leucocytaires.

De l'ensemble de ce paragraphe il ressort que l'abandon du leucocyte par quelques-unes de ses granulations, que Stokes et Weggefath ne croient que vraisemblable dans ces conditions, est absolument démontré : il est notamment manifeste avec l'eau distillée alcoolisée à 10 % et sous l'action de la peptone.

Mais on doit considérer ce fait comme se produisant dans des conditions spéciales, la plupart du temps, en effet, les granulations prêtes à s'échapper restent rete-

nues par la membrane protoplasmique ou par une sorte d'attraction.

On pourrait objecter que les phénomènes décrits sont dus en partie à l'action de la chaleur de la lampe de l'ultramicroscope (voir plus haut) : mais leur apparition immédiate après le mélange de la substance et du sang et le degré d'accentuation qu'ils atteignent, que nous n'avons jamais observés par la chaleur seule, de plus leur continuation pendant des heures dans une préparation non chauffée, montrent nettement l'action prépondérante de la substance ajoutée. Tout au plus pourrait-on dire que cette dernière agit mieux quand elle est portée à une température plus élevée.

III. — *Hémokonies chez les nouveau-nés*

A la clinique Baudelocque, dans le service du professeur Pinard que nous voulons remercier, ainsi que le professeur agrégé Wallich, du bienveillant accueil qu'ils nous ont réservé, nous avons examiné le sang de dix-huit enfants nouveau-nés et nous avons suivi la plupart d'entre eux pendant une huitaine de jours environ.

Le sang de tous ces enfants, au moment de leur naissance, contenait toujours des hémokonies, sensiblement identiques comme aspect et comme nombre à celles constatées au même instant dans le sang maternel.

Nous avons aussi observé chez les nouveau-nés une

particularité intéressante : un certain nombre de globules rouges, dans la proportion d'un quart en moyenne, contenaient des hémokonies en mouvement, au nombre de deux à huit par globule (fig. 17), cette particularité disparaissait au bout d'un temps plus ou moins long après la naissance, mais toujours après 48 h. environ.



Préparation de sang d'un nouveau-né.

Fig. 17

Lors de nos premiers examens, nous avons pensé qu'il pouvait y avoir là un phénomène d'optique et que des hémokonies libres contenues dans une couche supérieure pouvaient sembler incluses dans des globules rouges situés dans une couche immédiatement infé-

rieure : mais une observation attentive nous permet de constater que ces hémokonies étaient bien réellement dans le globule rouge, arrivant à sa périphérie sans pouvoir en sortir, suivant exactement le même chemin que lui et avec la même vitesse, alors que les hémokonies libres se comportaient tout différemment.

Comment interpréter cette constatation ?

Ces granulations proviennent-elles du globule rouge lui-même ? Sont-ce des fragments de noyau ?

Faut-il admettre que des hémokonies peuvent pénétrer à l'intérieur du globule rouge du nouveau-né, qui paraît, en effet, se déformer avec plus d'élasticité que chez l'enfant plus âgé quand il rencontre un obstacle et être également plus friable ?

Ne peut-on aussi penser que le globule rouge, déjà vecteur d'oxygène, aurait un rôle dans la nutrition du fœtus et transporterait des particules alimentaires très fines qui passeraient du sang maternel dans le sang fœtal ? A l'appui de cette dernière hypothèse, on peut rappeler le nombre identique d'hémokonies constaté chez la mère et chez l'enfant et la disparition du phénomène dans les premières heures de la vie extra-utérine, alors que l'enfant commence à s'alimenter par ses propres moyens.

Comme suite à ces observations, nous avons pratiqué une opération césarienne sur une lapine pleine et presque à terme : cet animal présentait avant l'opération le n° 1 $\frac{1}{2}$ d'hémokonies. En prélevant du sang dans le cœur des fœtus, au nombre de six, nous avons pu constater un nombre d'hémokonies identique à ce-

lui de la mère, mais nous n'avons pas vu de globules rouges porteurs d'hémokonies.

Nous avons cherché également comment variaient les hémokonies chez les enfants pendant la première semaine.

En procédant à des pesées avant les tétées et trois quarts d'heure à une heure après, nous avons pu constater que d'une façon générale le nombre des hémokonies augmente nettement après une tétée et que ce nombre est proportionnel à la quantité de lait ingérée par le nourrisson : les premiers jours, pendant lesquels celui-ci boit peu de lait, les hémokonies sont moins nombreuses que plus tard et dans l'ensemble d'une journée, les nombres élevés d'hémokonies correspondent aux prises de lait plus considérables.

Remarque : Nous avons fait, lors de notre séjour à la clinique Baudelocque, un examen rapide et non systématique du lait des femmes nouvellement accouchées.

On sait qu'on trouve dans le lait des particules de grandeur variable, animées de mouvements browniens, qu'on a appelées « Lactokonies ».

Les lactokonies nous ont paru augmenter à mesure que l'allaitement se poursuivait, être moins nombreuses au début d'une tétée qu'au milieu ou à la fin ; le lait des bonnes nourrices semble en contenir davantage que celui des nourrices médiocres.

Nous n'insistons pas sur ces observations qui ne rentrent pas dans notre sujet : si nous les avons signalées, c'est en raison de l'intérêt que ce point de vue paraît

offrir : il est permis, en effet, de supposer que le nombre et la ténuité des lactokonies peuvent être en rapport avec la qualité du lait.

IV. — RECHERCHES SUR LES ENFANTS MALADES

Nos expériences sur les enfants à l'état pathologique ont été faites à l'hôpital Bretonneau, dans le service du docteur Guinon à qui nous sommes, ainsi qu'à la mémoire du regretté docteur Simon, très reconnaissant d'avoir bien voulu faciliter nos recherches. Celles-ci ont porté sur vingt nourrissons atteints de gastro-entérites et quelques observations complémentaires ont été prises sur des enfants plus âgés.

Les nourrissons examinés étaient âgés de six semaines à neuf mois, un seul avait un an : ils absorbaient un premier repas à 7 h. du matin, la première prise de sang était effectuée entre 9 h. $\frac{1}{2}$ et 10 h. du matin immédiatement avant le second repas ; un autre prélèvement de sang avait lieu entre 11 h. et 11 h. $\frac{1}{2}$ du matin. Les observations furent faites systématiquement tous les jours, en notant soigneusement le régime suivi, l'état général, la courbe du poids et l'état des selles.

Pour la commodité de l'exposé, nous diviserons ces nourrissons en trois catégories :

1^{re} CATÉGORIE. — *Sujets arrivés en mauvais état et ayant succombé*

François D..., âgé de 7 mois, mauvais état général ; est

nourri pendant deux jours à l'eau lactosée, au bouillon de légumes, à la bouillie Fanfan (farine maltée) ; son poids se maintient à peu près, mais ses selles sont peu satisfaisantes ; n'accuse pendant cette période aucune variation de ses hémokonies peu nombreuses (n° 2).

Puis il reçoit un peu de lait (85 gr. $\times$ 4) et de bouillon de légumes (85 gr. $\times$ 3) ; son état ne s'améliore pas, ses selles sont mal digérées et pendant quatre jours les variations entre les deux examens quotidiens d'hémokonies sont peu sensibles (n° 2 — n° 3).

Georgette D..., âgée de 6 semaines, arrivée en mauvais état avec des selles vertes.

Quand nous l'avons examinée, les selles étaient redevenues jaunes, mais le poids baissait régulièrement ; elle absorbait du lait (60 gr. $\times$ 7) ; ses hémokonies peu nombreuses, n'accusèrent pendant trois jours aucune variation entre le premier et le second examen et se caractérisèrent par le n° 2 1/2.

Marcelle G..., âgée de 4 mois, arrive avec des selles vertes ; boit de l'eau lactosée et présente le n° 1 d'hémokonies sans variation.

On lui donne le lendemain un peu de lait et ses hémokonies varient du n° 1 au n° 2 1/2.

Albert M..., Maurice G..., Joseph F... — Ces trois enfants, âgés de 3 à 4 mois, sont en très mauvais état ; ils n'absorbent que de la solution chlorurée alcaline ou de l'eau de riz et leurs examens d'hémokonies n'accusent que les n° 0 et 1, sans variations.

Il ressort de ces observations que chez les nourrissons à tube digestif en mauvais état :

1° Les hémokonies sont en petit nombre.

2° Ni l'eau lactosée, ni l'eau de riz, ni la solution chlorurée alcaline, ni le bouillon de légumes, ni la bouillie Fanfan ne font varier ce nombre.

3° L'absorption de lait augmente un peu, mais seulement de façon minime, le nombre des hémokonies.

2° CATÉGORIE. — *Sujets arrivés en mauvais état et ne s'étant pas améliorés*

Daniel A... — Cet enfant, âgé de 2 mois, entre en mauvais état avec des selles vertes ; pendant quatre jours, il boit de la solution chlorurée alcaline et ses examens ne présentent rien d'intéressant.

Puis son poids et ses selles s'améliorent ; on ajoute du lait (80 gr. $\times$ 4) à la solution chlorurée alcaline et pendant deux jours ses hémokonies varient quotidiennement du n° 3 aux n°s 4 1/2 et 5.

Le septième jour son poids baisse brusquement de 70 gr. ; avec la même alimentation, l'observation du sang donne n° 2 1/2 d'hémokonies aux deux examens.

A partir de ce moment et pendant trois semaines son état oscille, mais en somme ne s'améliore pas ; le poids baisse et les selles sont peu satisfaisantes : les périodes où l'alimentation n'est pas lactée (bouillie Fanfan par exemple) donnent à l'examen n° 2 d'hémokonies sans changement et les prises de lait intercalées dans le régime alimentaire n'amènent que de faibles variations d'hémokonies (n° 2 1/2 — n° 3 1/2), une fois même cette variation est nulle (n° 2 — n° 2).

René M. — Sujet âgé de 6 mois, arrive en mauvais état ; boit de l'eau lactosée, ses hémokonies, peu nombreuses, ne changent pas (n° 3).

Puis il paraît s'améliorer ; on lui donne du lait (60 gr. $\times$ 7) et de l'eau de riz (40 gr. $\times$ 7) et pendant deux jours on cons-

tate une variation assez grande d'hémokonies quotidienne (n° 3 1/2 — n° 5).

Le poids se met ensuite à baisser et les selles qui étaient auparavant jaunes, mais mal digérées, deviennent vertes ; ce jour-là, avec la même alimentation, les hémokonies ne varient plus (n° 3 aux deux examens).

Louis B..., âgé de 3 mois, est en mauvais état ; boit de la solution chlorurée alcaline ; hémokonies peu nombreuses et sans variation (n° 1 1/2).

Au bout de quatre jours, on lui donne du lait (70 gr. $\times$ 7), son poids oscille sans grand changement, ses selles sont peu satisfaisantes : les observations n'indiquent qu'une variation peu sensible d'hémokonies d'un examen à l'autre (n° 1 1/2 — n° 2 1/2) pendant vingt jours, bien que le lait ait été progressivement porté à 85 gr. $\times$ 7 ; une observation cependant se caractérise par n° 1 1/2 — n° 3 1/2 d'hémokonies et coïncide avec une amélioration passagère.

Irma S..., âgée de 2 mois et demi, poids en baisse régulière, mauvaises selles (vertes surtout) ; ingère d'abord de l'eau lactosée et de l'eau de riz : hémokonies peu nombreuses, ne variant pas (n° 1 1/2). Puis prend du lait (70 gr. $\times$ 7) : les hémokonies varient peu (n° 2 — n° 3) et un jour même pas du tout (n° 2).

(Fernand C..., André R... — Ces deux enfants, âgés respectivement de 3 mois et demi et de 7 mois, sont en mauvais état. Le premier, examiné pendant deux jours où il ingère 600 gr. de lait de chèvre par jour, n'accuse que des hémokonies peu nombreuses, ne variant pas (n° 3).

Le second ne boit que de l'eau lactosée et n'a uniformément que n° 1 d'hémokonies pendant trois jours.

Les conclusions que l'on peut tirer des observations

de cette 2^e catégorie viennent donc confirmer celles de la 1^{re} catégorie : à savoir que, chez les nourrissons dont le tube digestif fonctionne mal, le lait seul amène des variations dans le nombre des hémokonies, mais que ces variations sont minimales.

Mais ici on peut constater, de plus, que dans le cas d'amélioration passagère les hémokonies varient davantage de nombre.

3^e CATÉGORIE. — *Sujets arrivés en mauvais état et s'étant améliorés ou guéris*

Emilienne G..., âgée de 7 mois, arrive en mauvais état ; pendant une semaine elle n'absorbe que du bouillon de légumes (80 gr. $\times$ 3) et de la bouillie Fanfan (80 gr. $\times$ 4) ; elle ne présente que le n^o 2 d'hémokonies avec des variations insignifiantes.

Puis elle s'améliore, prend 70 gr. $\times$ 5 de lait et 150 gr. de soupe à l'eau et au lait et ses examens quotidiens d'hémokonies accusent jusqu'à la guérison définitive, des variations assez considérables (n^o 3 — n^{os} 5 et 6).

Louise A..., âgée de 8 mois ; avait fait un premier séjour à l'hôpital et entre de nouveau avec de la diarrhée verte : on lui donne de la solution chlorurée alcaline et elle n'a que le n^o 1 d'hémokonies sans changement.

Elle s'améliore, prend du lait à 7 h. et à 10 h. du matin et ce jour-là, l'examen montre une variation d'hémokonies du n^o 3 1/2 au n^o 6 1/2.

Les trois jours suivants, elle absorbe 45 gr. $\times$ 3 de bouillie Fanfan et 80 gr. $\times$ 5 de solution chlorurée alcaline et présente le n^o 2 d'hémokonies sans variation.

On ajoute ensuite du lait (50 gr. $\times$ 3) à la bouillie Fanfan

(80 gr. $\times$ 4) : les hémokonies varient alors du n° 3 au n° 5 jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Suzanne M..., âgée de 9 mois, entre avec des selles vertes ; son état reste stationnaire pendant quelques jours et elle est nourrie à l'eau lactosée, à l'eau de riz, au bouillon de légumes : hémokonies n° 1 $\frac{1}{2}$ sans changement ; une prise de lait intercalée dans ce régime amène une variation insignifiante d'hémokonies.

Dès que l'alimentation lactée (90 gr de lait $\times$ 4 avec autant de bouillon de légumes) coïncide avec un état général meilleur, les hémokonies, entre deux examens quotidiens, varient tous les jours du n° 2 aux n° 5 et 6.

Adrienne B..., âgée d'un an, entre avec un poids en baisse et des selles vertes ; le régime de l'eau lactosée pendant trois jours amène uniformément le n° 1 $\frac{1}{2}$ d'hémokonies ; quelques prises de lait intercalées les font varier d'une façon insignifiante.

Mais l'amélioration survient, l'alimentation est lactée et les hémokonies passent pendant cette période du n° 2 au premier examen au n° 4 $\frac{1}{2}$ au second.

Pierre E. — Quand nous avons examiné pour la première fois ce sujet, âgé de 3 mois $\frac{1}{2}$, son état, malgré des abcès du cuir cheveu qui persistèrent par la suite, s'était un peu amélioré ; il prenait du lait (85 gr. $\times$ 7) et ses hémokonies variaient quotidiennement du n° 3 au n° 5 $\frac{1}{2}$ environ, pendant plusieurs jours.

Puis pendant un mois il y eut des oscillations dans l'état général qui, finalement, resta à peu près stationnaire avec tendance à l'amélioration : pendant ce temps, nous avons pu nous rendre compte en résumé que la variation des hémokonies avec l'alimentation lactée (90 gr. de lait $\times$ 7) était parfois accentuée (n° 3 — n° 6), parfois moindre (n° 2 $\frac{1}{2}$ — n° 4),

que le premier cas coïncidait plutôt avec une amélioration et le second cas plutôt avec une période moins bonne.

Simone B. Gabrielle F. — Ces deux enfants, âgées de 2 mois environ, étant dans un état peu satisfaisant, ne boivent pendant quelques jours que de l'eau lactosée ou de l'eau de riz et présentent alors le n° 1 d'hémokonies sans variation.

Puis elles s'améliorent lentement, absorbent du lait et les examens d'hémokonies varient pendant cette période du n° 2 au n° 4.

Georgette L. — Cette enfant, âgée de 3 mois, est examinée seulement le jour où elle sort de l'hôpital guérie ; elle ingérait 90 gr. x 7 de lait depuis quelques jours et présente une variation d'hémokonies allant du n° 4 au n° 7 $\frac{1}{2}$.

Dans cette catégorie, nous avons affaire à des nourrissons dont le tube digestif est amélioré ou revenu à l'état normal ; ici encore le lait seul fait varier les hémokonies, moins en cas d'état stationnaire, beaucoup plus en cas d'amélioration ; on peut aussi se rendre compte que les examens atteignent des chiffres d'hémokonies supérieurs à ceux des autres catégories.

Nous avons également examiné 25 enfants plus âgés, ayant de 2 à 13 ans, convalescents de maladies diverses, dont le régime alimentaire était normal (lait surtout aux repas de 7 h. et de 10 h. du matin).

Nous avons pu nous rendre compte que l'âge ne paraît avoir aucune influence sur le nombre des hémokonies ; celles-ci varièrent là aussi uniquement sous l'influence du régime lacté.

Les diverses observations que nous venons d'expo-

ser suggèrent la remarque suivante : Si l'on admet que les hémokonies sont en majeure partie d'origine graisseuse, leur examen semble pouvoir renseigner dans une certaine mesure sur l'état du tube digestif et sur l'absorption des graisses chez les jeunes enfants et constituer un nouveau moyen clinique à ajouter aux méthodes employées jusqu'ici dans cet ordre d'idées.

Il est intéressant de rapprocher ce qui précède de ce que certains auteurs ont observé à propos de l'absorption des graisses :

Le professeur Roger (Digestion et Nutrition, 1910) constate que quand l'intestin grêle est malade, l'absorption des graisses est entravée et que 35 % de celles-ci passent par les matières.

Chahuet, dans sa thèse intitulée « Recherches sur l'absorption des graisses chez les enfants à l'état normal et à l'état pathologique » (1904), s'est basé pour déterminer cette absorption sur la différence constatée entre les ingesta et les excréta. Il conclut à l'absorption satisfaisante chez les enfants normaux et même chez les prématurés ; chez les enfants atteints d'infections intestinales aiguës et réalimentés après diète hydrique, le pouvoir d'absorption des graisses lui a paru diminuer de façon plus ou moins durable.

On voit que ces observations s'accordent bien avec ce que nous avons exposé.

V. — RECHERCHES SUR MALADES ADULTES

Nous avons aussi examiné comment variaient les hémokonies chez certains malades adultes : nos observations ont été faites à l'hôpital St-Antoine dans les services de MM. les docteurs Beclère et Mathieu qui ont bien voulu mettre à notre disposition tous les éléments nécessaires, ce dont nous les remercions bien sincèrement.

Ces recherches ont porté sur :

- a) 8 cas de leucémie,
- b) 4 cas de néoplasme de l'estomac.
- c) 7 cas d'ulcère de l'estomac.
- d) 2 cas de dysenterie.
- e) 4 cas de dyspepsie.
- f) 2 cas d'ictère.

a) Sur les huit cas de leucémie observés, cinq étaient des leucémies myéloïdes et trois des leucémies lymphatiques : sauf deux cas, ces malades avaient été traités par les rayons X.

Dans les leucémies myéloïdes, le champ ultra-microscopique était constellé de leucocytes, dont un grand nombre paraissaient désagrégés : ils avaient quelques mouvements amiboïdes et une légère trémulation de leurs granulations ; de nombreux îlots de provenance leucocytaire et des essaims de granulations se voyaient de place en place ; des pseudopodes remplis de granulations et des granulations isolées abandonnèrent nettement certains globules blancs chez deux de

nos malades. Aussi, d'une façon générale, le nombre des particules libres du sang était-il légèrement augmenté, en dehors de toute cause alimentaire et surtout dans les parties où les globules blancs étaient les plus nombreux. Ces phénomènes avaient lieu avant que l'action de la chaleur se fit sentir : en laissant chauffer ces préparations, le nombre des hémokonies devenait considérable au bout de peu de temps.

Dans les leucémies lymphatiques, la mononucléose était aussi manifeste dans certains cas que l'était la polynucléose dans les observations ci-dessus, mais le nombre des particules libres du sang ne nous a pas paru excéder la normale ; dans une préparation chauffée pendant une heure, les mononucléaires restèrent immobiles et le nombre des hémokonies ne varia pas sensiblement.

Ces faits se rapprochent de ce que nous avons observé chez l'animal soumis à l'action des rayons X. Les leucocytes paraissent plus friables dans les leucémies myéloïdes et c'est chez celles-là que l'on semble constater une augmentation des particules libres, en rapport, suivant toute probabilité, avec la polynucléose.

b) Deux des malades atteints de néoplasme de l'estomac n'avaient pas été opérés, le troisième était opéré depuis trois mois et était nourri au moyen d'une sonde stomacale, le quatrième était opéré depuis douze jours.

Les deux cas non opérés ne présentèrent qu'une variation insignifiante du nombre de leurs hémokonies après l'absorption de 300 gr. de lait ; les deux opérés

présentèrent dans les mêmes conditions une légère augmentation du nombre des hémokonies, mais cette augmentation resta cependant notablement inférieure à celle que nous avons constatée chez des sujets normaux : l'ingestion de la même quantité de lait faisait en effet, varier les hémokonies de ceux-ci en moyenne du n° 2 au n° 3 $\frac{1}{2}$ au bout d'une heure, alors que chez nos malades le n° 2 ne fut pas dépassé au bout du même laps de temps.

c) Parmi les sept cas d'ulcus de l'estomac, cinq présentèrent une augmentation du nombre des hémokonies inférieure à celle observée chez les sujets normaux après la prise de 300 gr. de lait.

d) Les deux dysentériques n'accusèrent également qu'une augmentation de nombre des hémokonies inférieure à celle qu'ils auraient dû normalement avoir après l'ingestion de la même quantité de lait que précédemment.

e) Dans un cas de dyspepsie avec troubles nerveux, l'augmentation du nombre des hémokonies fut normale après la prise de 300 gr. de lait ; il en fut de même dans un second cas de dyspepsie très améliorée. Dans les deux autres cas l'augmentation fut inférieure à la normale.

f) Enfin sur les deux cas d'ictère, l'un atteint d'ictère calculeux en voie de guérison eût, après l'absorption de la même quantité de lait, une augmentation normale du nombre de ses hémokonies ; l'autre, récent, survenu à la suite d'intoxication, ne présenta

qu'une augmentation insignifiante dans les mêmes conditions.

On voit donc encore ici l'influence de l'état du tube digestif sur la variation du nombre des hémokonies : par conséquent, leur examen semble bien pouvoir être utilisé en clinique.

Conclusions

I. — L'étude bibliographique de la question des hémokonies montre combien leur origine et leur nature sont discutées :

a) Certains auteurs croient que les granulations libres du sang sont uniquement de nature grasseuse et en rapport avec l'alimentation grasse (Müller, Neumann, Leva...)

b) D'autres les considèrent comme étant de nature albuminoïde, dérivant des globules blancs ou rouges (Stokes et Weggefath, Nicholls, Raehlmann, Stengel...) ; d'après certains d'entre eux, ces granulations auraient un rôle dans l'immunité.

c) D'autres enfin sont éclectiques et pensent que l'origine de ces corpuscules n'est pas univoque (Ranvier, Hayem, Comandon...)

Ces divergences d'opinion tiennent peut-être en partie à la diversité et à l'insuffisance des moyens employés pour la numération des hémokonies : nous pensons que la méthode que nous avons exposée à propos de

notre technique rendrait plus comparables entre elles les recherches exécutées par différents observateurs.

II. — Il nous semble que l'on peut assigner une double origine aux hémokonies :

1° A coup sûr, *la plupart* de ces particules sont d'origine grasseuse. En effet :

a) A la suite de l'ingestion de matières grasses, les hémokonies atteignent des taux élevés et s'y maintiennent longtemps ; plus l'alimentation est riche en graisse, plus les hémokonies sont nombreuses.

b) L'absorption de viande maigre amène une augmentation du nombre des hémokonies qui paraît due presque uniquement, sinon uniquement, à la graisse contenue dans cette viande.

c) L'alimentation hydro-carbonée n'a qu'une influence insignifiante sur le nombre des hémokonies.

d) Le sang des vaisseaux qui viennent directement de l'intestin contient plus d'hémokonies que celui des autres vaisseaux.

e) Le jeûne produit une diminution progressive du nombre des hémokonies.

f) Lorsque le tube digestif fonctionne mal, c'est-à-dire assimile mal les graisses, les hémokonies sont toujours en nombre inférieur à la normale.

g) Par leur répartition dans le sérum centrifugé, on voit que les hémokonies ont, comme les graisses, une faible densité.

2° Il est pour le moins très probable, et nous sommes persuadés pour notre part, qu'un certain nombre des hémokonies doit être d'origine intra-leucocytaire, sans qu'on soit actuellement en mesure de dire s'il s'agit là de particules purement protéiques ou de complexes où la graisse, chimiquement dissimulée, entrerait pour une part plus ou moins grande. En effet :

a) Jamais l'absence d'hémokonies n'a été constatée dans le sang, même à la suite d'un jeûne assez long.

b) L'action prolongée des rayons X paraît amener chez l'animal une petite augmentation des granulations libres du sang, coïncidant avec une désagrégation des globules blancs dont la quantité est très diminuée. Le nombre des hémokonies est augmenté dans les leucémies myéloïdes et en rapport probable avec la polynucléose.

c) « In vitro », dans le sang exposé pendant un certain temps à la chaleur, les leucocytes ont des mouvements amiboïdes accentués, leurs granulations sont en effervescence et quelques-unes sont mises en liberté, soit par îlots de plusieurs, soit isolément. Dans ces conditions, de même que parfois chez l'animal chauffé, le

nombre des particules libres augmente nettement dans le sang.

d) Les mêmes phénomènes se produisent quand on additionne le sang d'eau distillée alcoolisée, d'acides, de bases, de peptones, à des degrés de concentration convenables et des leucocytes paraissent parfois se vider de leurs granulations. Dans certaines conditions, des granulations intra-cellulaires sont donc mises en liberté dans le plasma. Ce qui rend peut-être ce fait particulièrement intéressant, c'est le rôle, vraisemblable quoique mal connu quant à présent, que les granulations intra-leucocytaires peuvent jouer dans l'immunité.

III. — Il y a lieu de signaler que, lors de sa naissance, l'enfant présente des hémokonies, identiques comme aspect et comme nombre à celles de sa mère et qu'à ce moment, « *in vitro* » et pendant les quelques heures qui suivent, certains globules rouges renferment des hémokonies.

IV. — La section entre deux ligatures des canaux pancréatiques chez le chien ne paraît pas entraver l'absorption de la graisse, tout au moins quand celle-ci a été ingérée en assez grande quantité.

V. — Les recherches que nous avons exposées sur certaines maladies du tube digestif montrent que l'examen des hémokonies pourrait constituer un nouveau

moyen venant aider la clinique dans le diagnostic de ces affections.

Vu : le Doyen,

D. LANDOUZY.

Vu, le Président de thèse :

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :

C. LIARD.

Bibliographie

- E. BÉAUJARD. — La Radiothérapie dans les leucémies. (Suresnes, Payen, 1905).
- A. BECHAMP. — Les Microzymas (Bruxelles, Hayez, 1878).
- Le Sang et son 3^e élément anatomique. (Paris, Chamalet, 1899).
- E. BEZANÇON et M. LABBÉ. — Traité d'Hématologie (Paris Steinheil, 1904).
- M. CHAHUET. — Recherches sur l'absorption des graisses chez les enfants à l'état normal et à l'état pathologique (Paris, Rousset, 1904).
- J. COMANDON. — De l'usage en clinique de l'ultra-microscope en particulier pour la recherche et l'étude des Spirochètes. (Paris, Steinheil, 1909).
- COTTON et MOUTON. — Les ultramicroscopes et les objets ultramicroscopiques. (Paris, Masson, 1906).
- P. GASTOU. — L'ultramicroscope dans le diagnostic clinique et les recherches de laboratoire (Actualités médicales). (Paris, Baillière, 1910).
- GLEÏ. — Physiologie. (Paris, Baillière, 1910).
- GUIART et GRIMBERT. — Diagnostic clinique, microscopique et parasitologique. (Paris, Rudeval, 1908).
- HAYEM. — Du sang et de ses altérations anatomiques. (Paris, Masson, 1889).
- HESS. — Blutviskosität und Blutkörperchen. (Archiv. für die ges. Physiologie, Bd 140 ; Hager Bonn, 1911).

- A. JOUSSET. — Des humeurs opalescentes de l'organisme. (Paris, Carré et Naud, 1901).
- LEMIERRE et BRULÉ. — La lipémie alimentaire dans quelques ictères. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de certaines affections hépatiques. (Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n° 35, 29 décembre 1910, Masson, Paris).
- LEVA. — Ueber alimentäre Lipämie (Berliner Klin. Woch., 24 mai 1909).
- MORAT et DOYON. — Traité de Physiologie (Paris, Masson, 1904).
- F. MULLER. — Ueber einen bisher nicht beobachteten formbestandteil des blutes. (Central bl. für allgemeine Pathologie, 1896).
- A. NEUMANN. — Ueber ultramikroskopische Blutuntersuchungen zur zeit des Fettabsorption bei Gesunden und Kranken. (Wiener Klin. Wochenschr., 1907, n° 28).
- Ueber die Ultrateilchen des Blutplasma Bemerkungen zu der Mitteilung von E. Wiener über Spermakonien. (Wiener Klin. Wochenschr., 1908, n° 27).
- NICHOLLS. — The Philadelphia Medical Journal (Philadelphia, 26 février 1898).
- J. PERRIN. — Mouvement brownien et réalité moléculaire, Annales de Chimie et Physique. (Tome XVIII, Masson, septembre 1909).
- E. RAEHLMANN. — Ultramikroskopische Untersuchungen von Blut und Sekretbestandteilen (Wiener, mediz. Wochenschr., 1905, n° 1).
- RANVIER. — Traité d'Histologie (Paris, Masson, 1875 et 1889).
- G. H. ROGER. — Alimentation et Digestion. (Paris, Masson, 1907).
- Digestion et Nutrition. (Paris, Masson, 1910).
- STENGEL. — A Text-book of Pathology (Philadelphie, Saunders, 1907).

STOKES et WEGGEFARTH. — Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. (Baltimore, décembre 1897).

WALLICH et LEVADITI. — Sur la nature des éléments cellulaires du Colostrum et du lait chez la femme. — Annales de l'Institut Pasteur. (Tome XXII, mai 1905).

F. WIENER. — Spermakonien (Wiener Klin. Wochenschr., 1908, n° 25).
